DIE THERAPIEWOCHE

OFFIZIELLES ORGAN DER DEUTSCHEN THERAPIEWOCHE
BERICHTE ÜBER DIE GESAMTE THERAPIE

5. Jahrgang

1954/55



VERLAG G. BRAUN GMBH · KARLSRUHE

GRUNDLAGEN DER THERAPIE

ZELLULARTHERAPIE

Das zur Zellulartherapie verwertete Material vom Standpunkt des Veterinärmediziners aus

Von Dr. habil. TOTZEK, Landestierarzt und Schlachthofdirektor, Bremen

Bei der von Niehans entwickelten Frischzellentherapie (FZT) werden praktisch Zellen aller Organe von Foeten, jugendlichen oder ausgewachsenen Tieren verwendet. Wenn auch bereits bei diesem neuen Heilverfahren mehr oder weniger erfolgreiche Versuche mit Zellkulturen oder mit konservierten Zellen gemacht wurden, so bleibt die Grundlage für die Zellulartherapie nach Niehans heute praktisch noch die foetale oder jugendliche Frischzelle von Tieren.

Bei der verhältnismäßig schnellen Verbreitung der Zellulartherapie sind Probleme entstanden, die die Veterinärmedizin ebenso wie die Humanmedizin berühren, da das bisher verwendete frische Material in den Gewinnungsstätten — den öffentlichen Schlachthöfen — unter tierärztlicher Kontrolle steht. Die in den öffentlichen Schlachthöfen tätigen Veterinärmediziner müssen daher mithelfen, daß alle wissenschaftlichen Voraussetzungen geschaffen werden, die geeignet sind, die offenen Probleme der Materialbeschaffung zu klären.

Diese Aufgaben des Veterinärmediziners in den öffentlichen Schlachthöfen beschränken sich nicht nur auf die Anatomie der Tiere für die technische Materialgewinnung und auf die Klärung der fleischbeschaurechtlichen Fragen, sondern insbesondere auch darauf, Wege zu zeigen, die Übertragungsmöglichkeiten von Zoonosen (das sind die vom Tier auf den Menschen übertragbaren Krankheiten) zu erkennen und mit Sicherheit auszuschließen.

Die technische Frage der Materialbeschaffung ist in den letzten Jahren durch vorzügliche Veröffentlichungen in bester Weise geklärt worden. Technische Schwierigkeiten bei der Materialbeschaffung in den öffentlichen Schlachthöfen bestehen daher in der Praxis nicht, so daß ich nicht darauf einzugehen brauche.

Als Spendertiere kommen in Frage: Kälber für die Gewinnung von endokrinen Drüsen, wie Schilddrüsen, Nebennieren und Hypophysen, Rinder in der Regel für Epithelkörperchen, Geschlechtsorgane, Hypophysen und Nebennieren; daneben Pferd und Schwein für Ovarien und Schilddrüsen.

Von Foeten wird aber der größte Teil des für die FZT benötigten Materials, so z. B. Epiphysen, Thalamus, Hypothalamus, Rückenmark, Herz, Leber, Milz, Niere, Pankreas, Thymus, Knochenmark und Magenschleimhaut gewonnen. Foeten von Rindern im 5. und 7. Trächtigkeitsmonat sind besonders geeignet; Schaffoeten eignen sich am besten von Tieren, die kurz vor dem Ablammen stehen.

Bei den von Ärzten an die öffentlichen Schlachthöfe gestellten Anträgen auf Abgabe von Fleischteilen für die Frischzellentherapie beim Menschen sollen vom Standpunkt des Veterinärmediziners aus über das verwertete Material im Rahmen meines Vortrages heute zwei Fragen behandelt werden:

1. Inwieweit werden die fleischbeschaurechtlichen Bestimmungen bzw. die Vorschriften über Impfstoffe berührt?

2. Sind bei der intramuskulären Injektion oder einer sonstigen Applikation von tierischen Frischzellen Übertragungen von Zoonosen möglich bzw. wie sind diese mit Sicherheit zu verhüten?

Bei den fleischbeschaurechtlichen Bestimmungen des Fleischbeschaugesetzes vom 29. 10. 1940 (RGBl. I, Seite 1463) und den dazu ergangenen Ausführungsbestimmungen handelt es sich ihrer Zweckbestimmung nach um Vorschriften, die sicherstellen sollen, daß nur Fleisch nach der tierärztlichen Untersuchung in den Verkehr gelangt, das für den menschlichen Genuß geeignet ist. Diese Vorschriften behandeln also lediglich Entscheidungen über die Genußfähigkeit des Fleisches als Nahrungsmittel.

Nach dem Fleischbeschaugesetz unterliegt die Verwendung und Abgabe von Fleischteilen, die nach der Untersuchung als tauglich ohne Einschränkung für den menschlichen Genuß befunden wurden, keinen Beschränkungen. Selbstverständlich kann die sterile Entnahme des Tiermaterials im Sinne des Fleischbeschaugesetzes (§ 6 Abs. 2 FG., § 21 ABA) erst nach der völlig abgeschlossenen fleischbeschaulichen Untersuchung vorgenommen werden.

Wer die Entnahme des Gewebematerials nach der tierärztlichen Untersuchung vornimmt, ist eine Frage der sekundären Zweckmäßigkeit, die nur nach den örtlichen Verhältnissen der Gewinnungsstätte geklärt werden kann. Über die Abgabe von endokrinen Drüsen, wie Schilddrüsen, Nebennieren und Hypophysen entscheidet daher nach der Freigabe des Schlachttieres durch die tierärztliche Untersuchung nur noch der Besitzer des Tieres. Die Schlachthofdirektion hat nach der Untersuchung auf die Abgabe in der Regel keinen Einfluß mehr. Das hat dazu geführt, daß heute selbst einzelne Fleischer an Heilpraktiker endokrine Drüsen für die Verwendung zur Frischzellentherapie abgeben.

Wesentlich anders liegen die fleischbeschaurechtlichen Verhältnisse, wenn es sich um Fleischteile wie z. B. Testes, Ovarien, Foeten, Placenta u. dgl. handelt, die nach § 35 der Ausführungsbestimmungen A zum Fleischbeschaugesetz (ABA) stets bei der tierärztlichen Untersuchung als untauglich zum Genuß für Menschen anzusehen und zu beschlagnahmen sind.

Diese Beschlagnahme hindert nach den Fleischbeschauvorschriften aber nicht, daß diese Tierteile zur Herstellung von organo-therapeutischen Erzeugnissen unter Beachtung von § 7 Abs. 3 und 4 des Fleischbeschaugesetzes

Als Vortrag auf der Deutschen Therapiewoche 1954 in Karlsruhe am 2. Kongreßtag unter dem Präsidium von Herrn Prof. Dr. Uhlenbruck, Köln, gehalten.

abgegeben werden. Nach § 7 Abs. 3 und 4 kann die Polizeibehörde, soweit gesundheitliche Bedenken nicht entgegenstehen, eine Verwendung der nach § 35 ABA beschlagnahmten Tierkörperteile zu anderen Zwecken als zum menschlichen Genuß zulassen. Darüber hinaus zu prüfen, ob die Verwendung dieser Tierteile für die Frischzellentherapie ohne Gefahr ist, ist weder Aufgabe der Polizeibehörde noch des als Sachverständigen der Polizei tätigen Tierarztes, sondern die Verantwortung muß von dem Arzt getragen werden, der diese Fleischteile therapeutisch verwendet.

Nach § 58 ABA ist die Verwendung von Fleischteilen, soweit sie untauglich, bedingt tauglich oder minderwertig bei der tierärztlichen Untersuchung beurteilt wurden, zur Gewinnung für organotherapeutische Zwecke verboten. Eine entsprechende Vorschrift für die Verwendung von Fleischteilen von derartig beurteilten Tierkörpern für die Frischzellentherapie bei Menschen ist in den fleischbeschaurechtlichen Bestimmungen nicht enthalten. Mit Rücksicht auf die bei der Frischzellentherapie bestehende erhöhte Gefahr der Übertragung von tierischen Krankheiten auf Menschen ist m. E. eine analoge Anwendung der Vorschrift des § 58ABA auf den hier in Frage stehenden Verwendungszweck geboten, so daß eine Abgabe von Fleischteilen von Tierkörpern, die nicht als tauglich ohne Einschränkung für den menschlichen Genuß beurteilt worden sind, nicht zu verantworten ist und daher nicht zugelassen werden darf.

Über die vorgenannten fleischbeschaurechtlichen Vorschriften hinaus besteht für die Sammlung und Überwachung der Verwertung von Organen und Fleischteilen für organo-therapeutische Zwecke durch die chemische Industrie ein besonderer Runderlaß vom 27. 5. 1935 (R.Gesundh.Bl. S. 586). In diesem Runderlaß ist für das zu verwertende Material u. a. noch folgendes angeordnet:

Nach Abs. 1 dürfen Organe und Fleischteile zur Verwendung für therapeutische Zwecke nur auf öffentlichen Schlachthöfen mit tierärztlicher Fleischuntersuchung gesammelt werden. Für Sammlungen in Privatbetrieben ist vorher die Genehmigung der zuständigen Polizeibehörde einzuholen.

In Abs. 2 wird nochmals auf die fleischbeschaurechtlichen Vorschriften hingewiesen, die bestimmen, daß Organe und Fleischteile erst aus den Tierkörpern entnommen werden dürfen, nachdem die Fleischuntersuchung beendet und die Tierkörper genußtauglich befunden worden sind.

In Abs. 3 wird verfügt, daß die mit dem Sammeln beauftragten Personen von der zuständigen Ortspolizeibehörde im Einvernehmen mit dem leitenden Tierarzt des öffentlichen Schlachthofes auf ihre Geeignetheit zu prüfen sind.

Nach Abs. 5 ist über die gesammelten Organe ein Sammelbuch zu führen, dessen Eintragungen durch den leitenden Tierarzt zu bestätigen sind.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß wenigstens die Forderungen des Runderlasses vom 27. 5. 1935 sinngemäß bei der Gewinnung von Organmaterial für die Zellulartherapie angewendet werden müssen und daher die Entnahme für diese Zwecke nur in öffentlichen Schlachthöfen vorgenommen werden darf.

Über die Art der Verwendung von Tierorganen zu therapeutischen Zwecken ist in den fleischbeschaurechtlichen Bestimmungen nichts gesagt. Ob das Ausgangsmaterial in frischem, getrocknetem, pulverisiertem, extrahiertem oder sonstigem Zustand zur Applikation gelangt, ist daher fleischbeschaurechtlich belanglos.

Aus den vorgenannten fleischbeschaurechtlichen Vorschriften ergibt sich, daß eine Verwendung von Testes, Ovarien, Foeten, Eihäuten usw., die nach § 35 ABA bei der tierärztlichen Fleischuntersuchung zu beschlagnahmen sind, für die Frischzellentherapie ebenso wie für sonstige therapeutische Zwecke beim Menschen nicht verboten ist, sofern eine polizeiliche Genehmigung im Sinne von § 7 Abs. 3 und 4 des Fleischbeschaugesetzes vorliegt. Diese Auslegung stimmt überein mit Ausführungen des Bundesministers für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten vom 9. 3. 1954 (II c 5 — 2900 — 235/54).

Nach den fleischbeschaurechtlichen Bestimmungen untersucht der Tierarzt in den öffentlichen Schlachthöfen die Fleischteile lediglich auf Tauglichkeit zum menschlichen Genuß. Ob das genußtaugliche Fleisch auch ohne weiteres für andere Zwecke, wie z. B. für die Frischzellentherapie verwertbar ist, überprüft der Tierarzt im Rahmen seiner im Fleischbeschaugesetz niedergelegten Pflichten nicht und kann daher auch keine Verantwortung dafür übernehmen. Es besteht aber wohl Klarheit darüber, daß ein großer Unterschied vorhanden ist, ob pathogene Keime im beschränkten Umfange beim Verzehr von Fleisch den Magen- und Darmtraktus mit seinen baktericiden Eigenschaften passieren oder ob sie mit frischen Zellen dem menschlichen Körper durch Injektion zugeführt werden. Die Veterinärmediziner in den öffentlichen Schlachthöfen sind sich darüber einig, daß die Verantwortung für eine Applikation von frischen Tierzellen bei der Zellulartherapie des Menschen nur allein der behandelnde Arzt trägt.

Was die finanzielle Entschädigung an die Tierbesitzer betrifft, so handelt es sich um privatrechtliche Vereinbarungen, die nach den örtlichen Verhältnissen zu regeln sind. Eine finanzielle Entschädigung an die Besitzer wird in der Regel nur dann zu erfolgen haben, wenn durch die Entnahme eine Wertminderung des Schlachttieres erfolgt, z. B. beim Gehirn durch die Herausnahme der Hypophyse. Bei den Konfiskaten im Sinne von § 35 ABA (Testes, Ovarien, Foeten usw.) ist die finanzielle Entschädigung mit den Schlachthofverwaltungen zu regeln und kostenmäßig im allgemeinen bedeutungslos.

In diesem Zusammenhange muß ich auch darauf hinweisen, daß bereits die Frage gestellt wurde, ob die fleischbeschaurechtlichen Bestimmungen nach der Zweckbestimmung des Fleischbeschaugesetzes überhaupt für das zur Zellulartherapie verwertete tierische Gewebematerial maßgebend bzw. allein maßgebend sind. Es handelt sich bei der von den Ärzten bei der Frischzellentherapie vorgenommenen Applikation in der Regel um eine Impfung, in jedem Falle aber, wenn eine Suspension von tierischen Gewebszellen intramuskulär injiziert wird. Daher werden die Sachverständigen der zuständigen Ministerien prüfen müssen, ob die Injektion von tierischen Frischzellen nicht unter die Regelung der Anwendung von Sera- und Impfstoffen im Sinne des Erlasses des ehem. Preuß. Ministers für Wohlfahrt und Landwirtschaft vom 15. 7. 1929 (LMBl. S. 447) fällt. Nach diesem Erlaß sind u. a. auch Blut, Organe, Organteile oder Organsekrete

gesunder Tiere Sera, sofern sie zur Anwendung beim Menschen oder bei Tieren zu Schutz- oder Heilzwecken bestimmt sind.

Was die Verhütung der Übertragung von Zoonosen bei der Frischzellentherapie betrifft, so haben Tuberkulose, Brucellose und Salmonellose die größte Bedeutung. Daneben können aber u. a. auch noch Listeriose, Toxoplasmose, Leptospirose und verschiedene Viruserkrankungen eine Rolle spielen.

Beachtenswert ist, daß für die Auswahl und die Untersuchung der für die Frischzellentherapie verwendeten Tiere bisher vor der fleischbeschaulichen Untersuchung in der Regel nur ein Tag zur Verfügung steht. Die Untersuchungsmethoden, die mit größter Sicherheit das Nichtvorhandensein der vorgenannten Infektionskrankheiten gewährleisten, erfordern, wie aus den nachfolgenden Ausführungen ersichtlich ist, aber zu ihrer Durchführung meistenteils einen weitaus längeren Zeitraum.

Tuberkulose

Von den 11,6 Millionen im Jahre 1953 im deutschen Bundesgebiet vorhandenen Rindern werden etwa 38% als mit Tuberkulose infiziert geschätzt, einschließlich der bei der Tuberkulinisierung als positive Reagenten erkannten Rinder. 2,6 Millionen (23%) Rinder sind bisher durch das freiwillige staatliche Tuberkulosebekämpfungsverfahren als frei von Reaktionstuberkulose amtlich anerkannt worden.

Nach der Bundesstatistik von 1952 hatten bei der fleischbeschaulichen Untersuchung tuberkulöse Veränderungen:

Von 2 Millionen	geschlachteten		Rindern*)	27,1 %
„ 2,3	„	„	Kälbern	0,4 %
„ 13,9	„	„	Schweinen	2,5 %
„ 0,6	„ (600000)	„	Schafen	0,2 %
„ 0,09	„ (97000)	„	Ziegen	2,0 %
„ 0,13	„ (134000)	„	Pferden	0,3 %

An der Gefährlichkeit der Rindertuberkulose-Bakterien für den Menschen kann heute nicht mehr gezweifelt werden. Mit Hilfe der bakteriologischen Typendifferenzierung ist eindeutig nachgewiesen, daß der Typus bovinus des Tuberkuloseerregers in einem hohen Maße am Zustandekommen der menschlichen Tuberkuloseformen beteiligt ist. Ickert vom Deutschen Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose beziffert den Anteil der bovinen Tuberkulose beim Menschen mit 9—12% aller Tuberkulosekranken. Diese Angaben beruhen auf Schätzungen, die nach dem Stichprobensystem im Jahre 1952 ermittelt wurden.

Die Rindertuberkulose ist sicher nicht die Hauptquelle der menschlichen Tuberkulose, aber sie ist eine stetig laufende Quelle, an der sich jährlich eine große Anzahl von Menschen anstecken und nicht nur erkranken, sondern auch sterben.

Nach Nieberle muß mit dem Vorkommen von Tuberkelbakterien im Fleisch tuberkulöser Rinder, vor allem beim Vorliegen der akuten haematogenen Miliartuberkulose, gerechnet werden.

Die Untersuchungen von Meyn, Keller, Beller, Raschdorf, Rentsch u. a. haben Nieberles Lehre vom regelmäßigen Vorkommen der Tuberkelbakterien im Fleisch bei Rindern mit akuter Miliartuberkulose vollauf bestätigt. Meyn hat neuerdings auch bei verschiedenen Formen der chronischen Organtuberkulose Tuberkelbakterien im Fleisch durch Tierversuch festgestellt.

Lerche hat darüber hinaus vor kurzem darauf hingewiesen, daß sogar in Organen von Tieren mit positiver Tuberkulinreaktion und negativem Fleischuntersuchungsbefund lebende bovine Tuberkelbakterien durch Tierversuche nachgewiesen werden konnten.

Für das bei der Zellulartherapie verwendete Fleischmaterial muß daher als grundsätzliche Forderung aufgestellt werden, daß nicht nur alle Formen der Tuberkulose bei den Tieren ausscheiden, sondern auch auf die Tuberkulinisierung der für die Materialbeschaffung verwendeten Rinder nicht verzichtet werden kann. Dabei ist zu beachten, daß ein einwandfreies Ergebnis der Tuberkulinisierung beim Rind aber frühestens nach 3×24 Stunden ausgewertet werden kann.

Nach den Untersuchungen von Mitscherlich ist auch noch besonders bemerkenswert, daß eine Tbc-Infektion beim Rind mit dem Typus humanus nicht durch grobsinnliche pathologisch-anatomisch wahrnehmbare Organveränderungen gekennzeichnet ist, obwohl virulente Tuberkelbakterien dieses Typus in den Mesenterial-, Mediastianal- und Bronchiallymphknoten sowie in den Tonsillen nachweisbar waren.

Für die Frischzellentherapie findet das Material von jungen Kälbern und von den Foeten des Rindes bevorzugt Verwendung. Wie steht es nun hier mit der tuberkulösen Erkrankung? Bei jungen Kälbern und Foeten trifft man nicht selten (0,4% der Kälberschlachtungen) die Portallymphknoten der Leber tuberkulös verändert an. Einmal können es die gewöhnlich zentral verkästen und verkalkten Tuberkel sein, die die Lymphknoten durchsetzen. Ein anderes Mal sind die einzelnen Lymphknoten diffus trocken verkäst und zeigen das bekannte nach Bongert als strahlige Verkäsung bezeichnete Bild der frisch infiltrierend-verkäsenden Erkrankung. Das Problem, das sich hier erhebt, hat Nieberle bei seinen Untersuchungen von 20 000 Kälbern erhärtet. Es handelt sich bei Foeten und unter 3 Wochen alten Kälbern bei 48% dieser Tbc-Fälle um einen primären Herd der Leber, der durch eine kongenitale Infektion erfolgt ist. Diese kongenitale Infektion steht bei jungen Kälbern und Foeten an erster Stelle. Nächstdem kommt der Lungenherd mit etwa 39% und schließlich der Herd im Verdauungsapparat mit etwa 13% der Fälle.

Daß die Tuberkulose in der Phase des primären Herdes der Leber eine Zeitlang örtlich begrenzt ist, steht außer Frage; oft tritt aber anschließend eine akute haematogene Frühgeneralisation ein, wobei Bakterien direkt oder über den Lymphstrom ins Blut kommen. Ob, wann und unter welchen Umständen es vom primären Herd aus zur Blutinfektion kommt, wissen wir nicht. Die Tatsache solcher Vorkommnisse steht aber fest. Hieran haben auch die Befunde humanmedizinischer Pathologen und Kliniker keinen Zweifel gelassen (Liebermeister, Rumpf, Cabaldo, Wurm u. a.).

Nach F. Schmidt (1951) bleibt „der Austausch von Gewebsflüssigkeit auch innerhalb eines exsudativen oder nekrotischen Bezirks (Primärherd) so weit erhalten, daß in jedem Stadium des Herdes Bazillen ins Blut abgegeben

* Kühe 39,1 %.

werden können, wenn auch dieser Weg in erster Linie über das Lymphgefäßsystem führt". Bei der Verwendung von Material von Foeten und jungen Kälbern für die Frischzellentherapie ist daher auch diese Möglichkeit der Tbc-Infektion zu beachten.

Brucella abortus Bang

Das seuchenhafte Verkalben gehört ebenfalls zu den Zoonosen und ist beim Rind verhältnismäßig häufig. Exakte Zahlen über die Verbreitung aus den letzten Jahren stehen zwar aus dem Bundesgebiet nicht zur Verfügung. Man schätzt jedoch die Verseuchung in Bremen auf 15%, in Niedersachsen auf 18%, Württemberg-Baden auf 2%. Im Jahre 1936 wurde der Verseuchungsgrad für das Deutsche Reich auf durchschnittlich 18% angegeben. Mit einer Verminderung dieses Prozentsatzes ist trotz aller Bekämpfungsmaßnahmen bis heute im Bundesgebiet nicht zu rechnen.

Die wirksame Brucellenaufnahme findet nach allen Erfahrungen hauptsächlich oral und perkutan statt. Diese Infektionsweisen bedingen, abgesehen von der Begattungsinfektion, eine Berührung der Brucellen mit dem Blut, ehe sie sich an ihren Prädilektionsstellen ansiedeln und vermehren können.

Die starke Anziehungskraft der Placenta auf die Brucellen und der kurze Erregeraufenthalt im Blut bedingen, daß es bei graviden Tieren zuweilen bei natürlichen Minimalinfektionen gar nicht zur Antikörperbildung im Blut solcher Tiere kommt. Die serologische Untersuchung bleibt daher trotz der stattgefundenen Infektion zunächst negativ und wird erst nach der zweiten Woche nach der Geburt oder nach dem Abortus zunehmend positiv reagieren. Erst durch Loslösung der Placenta während oder nach dem Abortus kommt es zu einer intensiveren Berührung der Erreger mit dem Blut, die zur Antikörperbildung führt. Eine einmalige serologische Untersuchung ist unter diesen Umständen unsicher. Beim nichtgraviden geschlechtsreifen Rind werden die Brucellen nach der Infektion zunächst geradezu aus der Säftezirkulation in das Euter verdrängt. So kann sich im nichtgraviden Rinderkörper das Euter später zu einem verhängnisvollen, unsichtbaren Erregerdepot entwickeln, von dem eine ständige Streuwirkung sowohl nach außen wie auch bakteriaemisch nach dem Körperinnern ausgehen kann.

Dabei muß aber gleichzeitig betont werden, daß nach Wagener die Lokalisation der Brucellainfektion in Gebärmutter und Placenta nur begrenzt erfolgt und meist völlig auszuheilen pflegt. In der Gebärmutterschleimhaut des Rindes nehmen die Brucellen zum Unterschied von ihren artverwandten Erregern bei Ziege, Schaf und Schwein keinen Daueraufenthalt, sondern verschwinden in 1—2 Monaten nach dem Abortus.

Bemerkenswert ist zwar, daß es bei der Rinder-Brucellose durch die vorwiegende Lokalisation der Brucellen in der Placenta und im Euter zu einer Ansiedlung im Foetus erfahrungsgemäß nicht kommt, so daß es durch die Injektion von foetalem Organmaterial zu einer Infektion mit Brucella-abortus-Bang nicht kommen dürfte. Nach meiner Auffassung muß das aber für die Frischzellentherapie durch exakte Versuche noch nachgewiesen werden. Nach Wagener sollen auch unter den mit dem Stamm „Buck 19", einer virulenzgeschwächten Kultur, geimpften Kälbern (von 4 bis 6 Monaten) keine Infektionsträger auftreten. Die Unschädlichkeit mit Rücksicht auf die fleisch- und milchhygienischen Gesichtspunkte und Forderungen ist in diesem Falle zwar beachtlich, ob sie für die Frischzellentherapie aber ausreicht, muß noch überprüft werden. Voraussichtlich werden diese Jungtiere für die Frischzellentherapie nicht zu gebrauchen sein, da sie infolge der aktiven Immunisierung einen positiven Bluttiter besitzen. Grundsatz für die Verwendung von Spendertieren für die Materialbeschaffung muß aber bleiben, daß nur völlig gesunde und reaktionsfreie Tiere zugelassen werden.

Nach dem komplizierten Infektionsablauf und dem Wesen der Rinderbrucellose erfordert demnach die Diagnose einer Infektion im allgemeinen eine wiederholte serologische Untersuchung (Agglutination, Flockungsreaktion, ABR). Erst dann kann mit großer Wahrscheinlichkeit gefolgert werden, daß Brucellainfektionen im Tierkörper nicht vorhanden sind.

Solche Vorsichtsmaßregeln sind ganz besonders bei der Brucella melitensis, die in neuerer Zeit gehäuft bei Schafen auftritt und zahlreiche schwere Erkrankungen bei Landwirten und Schäfern hervorgerufen hat, zu beachten (Zerfass, Fritzsche, Tayler und Schloregger). Die Frischblut-Schnellagglutination hat sich zur Ermittlung der Schafbrucellose als ungeeignet erwiesen und klinisch gesunde Tiere können Bakterien zeit ihres Lebens ausscheiden.

Nach dänischen Erfahrungen kommt für die Brucellaerkrankungen des Menschen die Kontaktinfektion für 60% und die durch Milch für 40% in Frage. Die menschliche Banginfektion nimmt bekanntlich einen ganz anderen Verlauf als bei den Tieren.

Salmonellosen

Von den Bakterien der Enteritis-Gruppe (Salmonellen) haben bei der Durchführung der Fleischuntersuchung vor allem folgende Bedeutung: Das Bact. enteritidis Gärtner-Kiel (Jensen) (78,37% der Fälle), das Bact. enteritidis breslaviense (16,16% der Fälle), das Bact. suipestifer Kunzendorf (2,86% der Fälle).

Bakterien der Enteritisgruppe, also solche, die in jeder Beziehung einwandfrei die Eigenschaften von Fleischvergiftern haben, finden sich im Darminhalt völlig gesunder Tiere nicht selten. Besonderen Einblick in die Häufigkeit der Fleischvergifterbefunde im Kot klinisch gesunder Tiere geben uns die umfassenden Untersuchungen von Standfuß, Wilken, Mießner, Köser, Rasch usw. Das Auftreten vereinzelter saprophytischer Bakterien aus der Enteritisgruppe im Darminhalt der Haustiere ist als normal anzusehen. Hierbei ist von dem Satz auszugehen, daß saprophytisch im Darminhalt vorhandene Enteritiskeime im gesunden Tier sich nicht übermäßig vermehren können. Sie werden in der Regel durch den Antagonismus niedergehalten, der zwischen Colibakterien und Bakterien der Enteritisgruppe besteht. Diese Verhältnisse ändern sich aber, sobald krankhafte Zustände bei dem Tier eine Veränderung des Darminhaltes, des pH-Wertes desselben bedingen. Nach Standfuß kommt es dann zu einer Umstimmung der Darmflora, so daß bei den Tieren aus saprophytisch auftretenden Zufallsausscheidern Dauerausscheider werden. Bemerkenswert ist, daß die Tiere dann bei der Schlachttieruntersuchung einen klinisch völlig gesunden Eindruck machen und meist keine pathologisch-anatomische Veränderung am Tierkörper, insbesondere am Darm festzustellen ist.

Fleischvergiftungen beim Menschen sind trotz der verhältnismäßig häufigen Befunde von Enteritis-Bakterien im Darm gesunder Schlachttiere nach Genuß solchen Fleisches noch nicht beobachtet worden. Uhlenhuth und Seiffert haben bereits ausgeführt, daß bei frisch geschlachteten Tieren keine guten Möglichkeiten für die Anreicherung der Bakterien der Enteritisgruppe gegeben sind. Die natürlichen Hüllen, wie z. B. Fascien und Aponeurosen, bieten den Bakterien einen starken Widerstand. Ferner ist zu berücksichtigen, daß Fleisch ordnungsgemäß geschlachteter, gesunder Tiere bald im Verlauf der Reifung einen durchschnittlichen p_H-Wert von 5,8 bzw. 6,0 zeigt, der für die Entwicklung der Gärtner- und Breslau-Bakterien ungünstig ist. Die Gefahr einer postmortalen Infektion beim unzerteilten Fleisch ist daher nach Standfuß sehr gering.

Ganz anders liegen aber die Verhältnisse bei der Injektion einer Suspension von Fleisch und Organteilen solcher Tiere bei der Zellulartherapie, da dabei nicht nur alle vorher für den Genuß des Fleisches genannten günstigen Voraussetzungen fehlen, sondern im Gegensatz dazu sogar eine Anreicherung der geringen im Fleisch vorhandenen Salmonellen auftreten können.

Was die bakteriologische Feststellung von Salmonellen betrifft, so ist es bei der Salmonellose ebenso wenig wie bei der Brucellose möglich, auf Grund des negativen Ergebnisses einer einzigen serologischen Untersuchung das Vorliegen einer Infektion auszuschließen. Bei erkrankten Tieren kommt es gewöhnlich erst nach einigen Wochen zur Bildung von Antikörpern. Außerdem weist das Serum von Salmonella-Bakterien-Ausscheidern im allgemeinen nur einen sehr niedrigen Agglutinationstiter auf. Bei Kälbern, die bekanntlich sehr häufig einen Befall mit Salmonellabakterien aufweisen, kann die Diagnose der Salmonellose am lebenden Tier gewöhnlich nicht festgestellt werden.

Beachtenswert sind noch in diesem Zusammenhang die Untersuchungen von Boos, der feststellte, daß in zahlreichen Fällen die Hypophysen klinisch gesunder Kälber mit Salmonella dublin behaftet waren. Außerdem müssen die Untersuchungen von Lütje und Rasch beachtet werden, nach welchen der Uterus des Rindes Salmonellabakterien beherbergen kann und die Foeten daher infiziert sein können. Eine Infektion mit diesen Erregern kann aber nur einwandfrei mittels kultureller Untersuchungen für die Frischzellentherapie ausgeschlossen werden. Da das Kulturverfahren in der Regel aber wenigstens 24 Stunden benötigt, scheidet es für die Feststellungen für die Zwecke der Frischzellentherapie zunächst noch aus.

Auf die Fälle von Enteritis-Infektionen bei Tieren, die vor der Schlachtung als klinisch krank erkannt oder bei denen pathologisch-anatomische Veränderungen bei der fleischbeschaulichen Untersuchung festgestellt werden, brauche ich gar nicht einzugehen, da diese selbstverständlich für jede Verwendung bei der Frischzellentherapie von vornherein ausscheiden.

Nach den dargelegten Ausführungen genügt es nach meiner Auffassung nicht, daß wir Veterinärmediziner in den öffentlichen Schlachthöfen unter Bezug auf die Zweckbestimmung des Fleischbeschaugesetzes uns von der Verantwortung für das Ausgangsmaterial der Frischzellentherapie distanzieren. Bei den verschiedenartigen Möglichkeiten zur Übertragung von Zoonosen müssen wir es auch offen aussprechen, daß mit Rücksicht auf die Kürze der für die fleischbeschaulichen Untersuchungen zur Verfügung stehenden Zeit der auf dem öffentlichen Schlachthof tätige Tierarzt bei der Auswahl der zur Frischzellentherapie vorgesehenen Spendertiere das Freisein von Erregern der Tuberkulose, Brucellose und Salmonellose nicht gewährleisten kann. Für die übrigen erwähnten Zoonosen liegen die Verhältnisse ähnlich. Ebenso wie Lerche vertrete ich die Auffassung, daß die zur Zeit übliche Gewinnung tierischen Gewebes für die Zellulartherapie in öffentlichen Schlachthöfen die Gefahr einer Übertragung von Infektionserregern mit sich bringen kann. Die Gefahr der Übertragung von Zoonosen ist bei der jetzt geübten, oft ohne große Hemmungen durchgeführten Entnahme von Fleischmaterial größer als mancher Arzt und Patient ahnt. Um möglichst einwandfreies Ausgangsmaterial für die Frischzellentherapie gewährleisten zu können, ist es unbedingt erforderlich, daß die Spendertiere *mit allen zur Zeit bekannten diagnostischen Untersuchungsverfahren* untersucht werden müssen. Diese Forderung kann aber nur erfüllt werden, wenn für diese Zwecke in den öffentlichen Schlachthöfen oder außerhalb derselben ausgewählte Tierbestände geschaffen werden, in denen eine laufende gesundheitliche Überwachung der hier eingestellten Tiere möglich ist. Die jetzt in der Praxis geübte Entnahme von Gewebematerial an den Hauptschlachttagen in den öffentlichen Schlachthöfen bietet m. E. die ungünstigsten Voraussetzungen für eine einwandfreie Entnahme. Die Einrichtung besonderer Tierbestände nach Art der Vorzugsmilchbetriebe und die Schlachtung der sorgfältig ausgewählten Spendertiere außerhalb des allgemeinen Schlachtbetriebes in einem besonderen Schlachtraum sollte um so dringlicher als Forderung erhoben werden, je mehr die Zellulartherapie Eingang findet.

Zusammenfassung

Eine Übertragung von Zoonosen auf den Menschen bei der Frischzellentherapie ist möglich. Der Tierarzt in den öffentlichen Schlachthöfen kann für die einwandfreie Beschaffenheit des entnommenen Fleischmaterials keine Verantwortung übernehmen. Die Verantwortung trägt für die therapeutische Behandlung allein der Arzt. Eine sichere Verhütung einer Übertragung ist nur möglich, wenn die Spendertiere vorher in besonderen Stallungen eingehenden und wiederholten klinischen, serologischen und bakteriologischen Untersuchungen unterzogen werden. Nur wenn man die offensichtlichen Mängel bei der Materialbeschaffung in den öffentlichen Schlachthöfen erkennen will, kann man der Frischzellentherapie nach Niehans nützen, die Patienten vor Schäden bewahren und unberechtigte Angriffe erfolgreich abwehren.

Literatur

Bauer: Über Begriff und Entwicklung der Frischzellentherapie. Dtsch. Med. Wschr. 246, 1954.

Bethke: Tierarzt und Zellulartherapie. Dtsch. Schlacht- u. Viehhof-Ztg. 61, 1954.

Booß: Über die Notwendigkeit einer eingehenden Fleischuntersuchung bei Kälbern, deren Hypophyse auf den Menschen transplantiert werden soll. Lebensmitteltierarzt 5, 1954.

Giese-Himmel-Meyer: Das Fleischbeschaugesetz. 2. Aufl., 1952.

Goerttler u. Weber: Bovine Tuberkulose als Ursache humaner Tuberkulose. Monatsh. f. Tierheilkunde 2/3, 53 ff. 1954.

Götze-Wagener: Vorschläge und Wege zur Bekämpfung des Abortus (Bang) des Rindes, Hannover 1954.

Hülsmann H.: Schlachthoftierarzt und Zellulartherapie (Frischzellentherapie nach Niehans). Dtsch. Schlachthofztg. 30, 1954.

Lerche: Aufgaben des Tierarztes bei der Gewinnung des Ausgangsmaterials für die Frischzellentherapie nach Niehans. B. u. MTW. 10, 156, 1954.
Lütje F.: Ergänzung meiner Arbeit: „Beobachtungen bei der Salmonellose der Boviden in Niedersachsen" in Richtung der Affinität der Salmonella-dublin-Kiel zu den Geburtswegen des Rindes unter Sichtung des Schrifttums. Berliner und Münchener Tierärztl. Wschr. 7, 1954.
Meyn: Weitere Untersuchungen über das Vorkommen von Tuberkelbakterien im Fleisch tuberkulöser Rinder. Monatsh. f. Tierheilkunde 5, 106, 1954.
Nieberle: Tuberkulose und Fleischhygiene, Jena 1938.
Rasch K.: Salmonella-dublin-Funde im Uterus des Rindes. Dtsch. tierärztl. Wschr. 394, 1953.
Rietschel H. G.: Der augenblickliche Stand unserer Erfahrungen mit der Niehansschen Frischzellentherapie. Med. Klin. 49, 317, 1954.
Schmidt F.: Die generalisierte Tuberkulose, Stuttgart 1951.
Schönberg-Zietzschmann: Tierärztliche Fleischuntersuchung. Berlin 1951.
Zerfass H., Fritzsche K., Taylor E. u. Schoregge B.: Die Schafbrucellose in Rheinland-Pfalz. Tierärztl. Umsch. 35, 1954.

Anschrift des Verfassers: Schlachthof, Bremen

Aus dem Institut für experimentelle Krebsforschung der Universität Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. H. Lettré):

Prüfung der organspezifischen Wirkung von Zellinjektionen

Von H. LETTRÉ

In den letzten Jahren ist die von P. Niehans [1] entwickelte Zellular-Therapie bekannter geworden und ihre zunehmende Anwendung wirft die Frage nach den Grundlagen dieser Methodik auf, bei der es sich bisher um ein Gebiet reiner Empirie handelt. Das Vorgehen, in einen Organismus Zellen eines Tierorgans in überlebender Form (Frischzellen) oder in konservierter Form (Trockenzellen) einzubringen, bringt eine Fülle von Fragen mit sich, deren Beantwortung in dem Gebiet zwischen den Erfahrungen über die Transplantation von Organen oder organisierten Systemen und denen über die Wirkung von Organextrakten liegt. Ich möchte dazu Stellung nehmen, wie weit von der Grundlagenforschung her Anhaltspunkte für eine Berechtigung dieser Methode gegeben sind und wie weit sie noch offene Fragen berührt.

Der klassische Weg einer Therapie mit z. B. reinen Hormonen führte zunächst durch Wegnahme einer Drüse und die hierdurch bedingten Ausfallserscheinungen zur Erkennung ihrer Funktion. Damit wurde weiterhin die Auswertung der Inhaltsstoffe der Drüse möglich gemacht, so daß diese angereichert und schließlich rein dargestellt werden können, wodurch die Möglichkeit einer Therapie mit definierten Produkten bei definierbaren Symptomen gegeben ist.

Es erscheint nun von Interesse, außerhalb des Problems der Niehansschen Zellular-Therapie nach Beispielen zu suchen, in denen eine definierte Schädigung nur durch Injektion von ganzen Zellen, nicht aber durch Extrakte aus Zellen behoben werden kann. Ein solches Beispiel findet sich auf dem in den letzten Jahren so intensiv bearbeiteten Gebiet der Behebung von Strahlenschäden. Neben der Entdeckung einer Reihe von chemischen Faktoren dieser Wirkung, auf die hier nicht eingegangen werden soll, sind auf diesem Gebiet bemerkenswerte Befunde von Lorenz [2] und Mitarbeitern in USA erhoben worden. Die Autoren fanden, daß die Wirkung einer Ganzbestrahlung von Tieren mit einer tödlichen Dosis durch Injektion von Knochenmarkzellen, die von unbestrahlten Tieren gewonnen wurden, behoben werden kann. In diesen (auch von anderen Autoren [3] durchgeführten und bestätigten) Versuchen erwiesen sich auch Knochenmarkzellen von anderen Tierarten als wirksam, jedoch ist es in diesem Falle bisher nicht möglich gewesen, einen Extrakt aus Knochenmarkzellen mit gleicher Wirkung herzustellen. Hierin könnte man einen Beweis für die Notwendigkeit der ganzen Zelle in ihrer Gesamtheit für diese Wirkung sehen; es besteht jedoch auch die Deutungsmöglichkeit, daß es sich um einen so labilen Inhaltsstoff der Zelle handelt, daß man ihn bei der Zerstörung von Zellen nicht unverändert extrahieren kann. Dieser Faktor erweist sich auch als strahlenempfindlich, so daß die Zellen aus bestrahltem Knochenmark unwirksam sind. Dieses Beispiel erscheint aber von grundsätzlichem Interesse, daß etwa die Zell-Therapie, wenn nicht mit der Gesamtheit der Zelle, so doch mit besonderen labilen Verbindungen, die man durch Extraktion nicht gewinnen kann, zur Wirkung kommen könnte.

Als Vortrag auf der Deutschen Therapiewoche 1954 in Karlsruhe am 2. Kongreßtag unter dem Präsidium von Herrn Prof. Dr. Uhlenbruck, Köln, gehalten.

Aus der außerordentlich umfangreichen Literatur über die Wirkung von Organextrakten oder Organpräparationen, wie Hydrolysaten oder Autolysaten auf Wachstumsvorgänge, könnten wir eine Fülle von Anhaltspunkten herausfinden, wie sich die Zellwirkung etwa klären ließe. Ich möchte auf diesem Gebiet nur über neuere Arbeiten eines finnischen Autors Teir [4] berichten, der wiederum außerhalb des Rahmens der Zellular-Therapie die Wirkung von Zellinjektionen auf korrespondierende Organe untersucht hat. Dies sei zunächst am Beispiel der Leber erläutert. Die mitotische Aktivität in der Leber von Ratten verschiedenen Alters ist in der Tabelle 1 zusammengestellt; die Werte zeigen,

Tabelle 1: Mitoserate in Rattenleber

Neugeboren	11, 16, 13	8 Wochen	2, 1, 1
1 Woche	16, 12, 10	10 Wochen	0, 0, 0
2 Wochen	10, 12, 10	12 Wochen	0, 0, 0
3 Wochen	8, 12, 10	5 Monate	0, 0, 0
4 Wochen	4, 2, 4	7 Monate	0, 0, 0
6 Wochen	2, 3, 3	12 Monate	0, 0, 0

daß von einem Alter von 10 Wochen ab die mitotische Aktivität praktisch gleich Null ist. In Wirklichkeit ist sie nicht völlig erloschen, aber nur in der Größenordnung von 0,05 pro mille, so daß man in der Leber erwachsener Tiere mehrere 100 000 Zellen zählen muß, um eine Zelle im Teilungsstadium zu finden. Teir verwendete zwei Monate und 12 Monate alte Ratten zur Austestung und prüfte an ihnen die Wirkung der Leberzellen von zwei Wochen alten Ratten. Gegenüber den Durchschnittsprozentzahlen dem Lebensalter entsprechend ergibt sich eine eindeutige Steigerung der Mitosezahl in den Empfängerorganen nach 48 Stunden.

Wurde Leber von 12 Monate alten Ratten zur Injektion verwendet, so war kein Effekt festzustellen, d. h. nur die junge Leber erwies sich als wirksam (s. Tabelle 2). Erhitzen der Lebersuspensionen auf 60 oder 100° führte zum Verlust der stimulierenden Wirkung.

Tabelle 2: Wirkung von Leberzellinjektionen

Empfängertier	Leber von 2 Wochen alten Ratten		Leber von 12 Monate alten Ratten	
	2 Monate	12 Monate	2 Monate	12 Monate
0,02 mg	13	2	0	0
0,1 mg	5	6	1	0
0,4 mg	3	2	0	2
3 mg	5	31	0	0
24 mg	10	9	0	2
188 mg	8	12	0	0

Gleichartige Versuche sind von Teir an anderen Organen durchgeführt worden; z. B. untersuchte er den Einfluß von Zellsuspensionen aus der Haut von Neugeborenen auf die Mitosehäufigkeit in der Haut von 6 Wochen alten Ratten und fand auch hier eine Mitoseanregung. Untersuchungen gleicher Art hat Teir mit der Tränendrüse und mit der Schleimhaut des Magens durchgeführt. Aus der Zusammenfassung dieser Versuche mit gleichartigen Ergebnissen zeigt sich weiter die Spezifität, daß die stärksten oder ausschließliche Effekte nur erhalten werden, wenn korrespondierende Organzellen injiziert werden. Diese Ergebnisse demonstrieren ganz im Sinne von Niehans eine spezifische Antwort eines korrespondierenden Organs auf die Injektion von Zellen.

Im letzten Jahrzehnt sind Methoden entwickelt worden, mit deren Hilfe man aus Zellen bisher nur morphologisch charakterisierte Teile isolieren kann. Nach früheren, weniger bekannten Pionierarbeiten von Behrens in Deutschland und Bensley in Amerika sind diese Methoden insbesondere von Biochemikern für biochemische Zwecke gefördert worden [5]. Durch mechanische Zerstörung der Zelle und anschließende Fraktionierung dieses sogenannten Homogenisates durch Zentrifugierung können Zellkerne und unstrukturiertes Zellplasma mit allen niedermolekularen Inhaltsstoffen und weiterhin strukturierte Bestandteile des Plasmas, die Mitochondrien und die unter der Sichtbarkeitsgrenze des Mikroskops liegenden Mikrosomen, isoliert werden. Durch weitere Eingriffe können auch die Zellkerne zerstört und aus ihnen Chromosomen oder Chromosomenmaterial isoliert werden. Es ist ein eigentümliches Gefühl, wenn wir diese Dinge, die wir bisher von der Morphologie nur als Teile des Zellganzen kannten, als weißes Pulver in Flaschen sehen, als Produkte, die nun weiterer chemischer Bearbeitung oder anderer Verwendung zur Verfügung stehen. Das Interesse der Biochemie an diesen Methoden bestand in der Lokalisierung von bestimmten Fermenten und Stoffwechselsystemen in diesen Zellorganellen, und wenn diese unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen hergestellt werden, lassen sich mit ihnen noch bestimmte Teilprozesse des Gesamtzellstoffwechsels durchführen. So konnten Le Page und Schneider zeigen, daß der Abbau der Kohlenhydrate zur Brenztraubensäure und Milchsäure, d. h. die Glykolyse, im unstrukturierten Zellplasma vor sich geht, während die Verbrennung zu CO_2 und Wasser, d. h. die Atmung, weitgehend in den Mitochondrien lokalisiert ist. Der Zellkern besitzt keines dieser Stoffwechselsysteme, enthält aber andere wichtige Teile des Gesamtzellstoffwechsels, analog die Mikrosomen. Den bisherigen chemischen Methoden der Zellfraktionierung muß die neue, eben beschriebene Fraktionierung mit physikalischen Methoden gegenübergestellt werden. Da im folgenden auch von der Bedeutung dieser Zellfraktionen für die Analyse der Beeinflussung des Zellwachstums, insbesondere von den Mitochondrien, die Rede sein wird, erscheint es begründet, in einem kurzen Zeitrafferfilm das Verhalten dieser Zellorganellen in der lebenden Zelle zu demonstrieren. Der Film läßt erkennen, wie in jedem Zellbestandteil in der lebenden Zelle ein ständiger Formwandel vorhanden ist und wie innerhalb des Lebenscyclus einer Zelle bei ihrem Heranwachsen und ihrer Teilung diese Systeme sich ständig verändern, so daß wir in Einzelbildern nur einen Augenblickszustand wiedergeben können. Diese Demonstration erscheint mir gerade im Hinblick auf die Frage der Vermehrung und Bildung der Mitochondrien wichtig, die entgegen einigen Behauptungen nicht außerhalb der Zelle stattfindet, sondern durch Massenzunahme und Teilung dieser Gebilde und vielleicht durch Größenzunahme von unterhalb der Sichtbarkeitsgrenze liegenden Strukturen vor sich geht. Als Träger wichtiger Stoffwechselsysteme ist das Gesamtleben einer Zelle, wie von allen Zellteilen, so auch von den Mitochondrien abhängig und ihre Anwesenheit und Funktionsfähigkeit für die Zellstabilität und Zellfunktion von entscheidender Bedeutung. Von morphologischen wie von biochemischen Kriterien her ist die Kern-Plasma-Mitochondrien-Relation ein wesentliches Zellcharakteristikum [6].

Woraus bestehen nun Mitochondrien einerseits, Chromosomen andererseits? Mitochondrien enthalten Nucleinsäuren, und zwar nur Hefe-, also Ribo-nucleinsäure, Proteine und reichlich Lipoide; sie sind also als Liponucleoproteide anzusehen. Die Zusammensetzung des Kernmaterials ist qualitativ ähnlich, nur ist hier außer Ribonucleinsäure auch die Thymonucleinsäure vorhanden. Von diesen Komponenten sind die Proteine zumeist spezifische Apofermente, also die hochmolekularen Eiweißanteile eines Fermentes, das durch den Zutritt eines niedermolekularen Cofermentes zum voll wirksamen Gesamtferment wird. In den letzten Jahrzehnten hat man weiterhin erkannt, daß mit dem Begriff „Nucleinsäure“ ebenso wie mit dem Begriff „Proteine“ eine Summe einzelner spezifischer Nucleinsäuren bzw. Proteine zusammengefaßt wird. Bisher haben sich nur auf dem Gebiet der Mikroorganismen Auswirkungen solcher spezifischen Nucleinsäuren nachweisen lassen, die sich in einer Eigenschaftsausprägung durch Übertragung dokumentieren. Es können also Mikroorganismen mit einer fehlenden Eigenschaft durch Zusatz von Nucleinsäuren oder Nucleoproteiden aus einem anderen Mikroorganismus diese Eigenschaft gewinnen [7]. Grundsätzlich müssen wir diese Möglichkeit auch bei Warmblüterzellen zur Diskussion stellen, sie ist bisher nicht nachgewiesen, aber auch nicht ausgeschlossen worden. Bei der Einwirkung solcher strukturierten Zellbestandteile können diese Bestandteile natürlich selbst wieder von besonderer Bedeutung sein. Untersuchungen von Dulaney [8]

und Malmgren [9] haben serologisch Spezifitäten der Mitochondrien verschiedener Herkunft aufgezeigt. Es ließ sich neben der Artherkunft auch eine Organspezifität feststellen (vgl. Tabelle 3 und 4). Hierin würde also ein weiteres Moment dafür liegen, daß auch heterologe Zellen organspezifische Wirkungen zeigen können.

Tabelle 3: Komplementbindungs-Reaktion von Mitochondrien aus Mäuse- und Meerschweinchenleber

Antiserum zu Mitochondrien von	Mitochondrien-antigen	Antigenverdünnung				
		1 : 2	1 : 4	1 : 8	1 : 16	1 : 32
Meerschweinchen	Meerschweinchen	++++	++++	++++	0	0
	Maus	++++	0	0	0	0
Maus	Meerschweinchen	++++	+++	0	0	0
	Maus	++++	++++	++++	+++	0

Mit der Entwicklung der Methoden der Isolierung der einzelnen Zellbestandteile ergibt sich zwangsläufig die Frage, wie diese nun ihrerseits bei der Einführung in einen Organismus Zellfunktionen und Zellwachstum beeinflussen können. Wenn wir uns vor Augen halten, daß diese Methoden erst in dem letzten Jahrzehnt ausgearbeitet worden sind, so ist es nicht verwunderlich,

Tabelle 4: Komplementbindungs-Reaktion von Mitochondrien aus Mäuse-Niere und Leber

Antiserum zu Mitochondrien von	Mitochondrien-antigen	Antigenverdünnung			
		1 : 2	1 : 4	1 : 8	1 : 16
Mäuseleber	Leber	++++	+++	0	0
	Niere	0	0	0	0
Mäuseniere	Leber	0	0	0	0
	Niere	++++	+++	0	0

daß eine breitere Untersuchung dieser Frage bisher noch nicht durchgeführt worden ist. Der erste, der Versuche dieser Art durchgeführt hat, ist Marshak [10] in USA. Er arbeitete mit regenerierender Rattenleber und konnte zeigen, daß die Injektion von Chromatin aus Rattenleber das Wachstum und die Teilung der Leberzellen noch beschleunigte. Durch Verwendung von mit radioaktivem Phosphat markiertem Chromatin konnte er weiterhin zeigen, daß dieses injizierte Material in den Chromosomen der Leberzellen enthalten war. Hier dokumentiert sich also eine spezifische Beeinflussung, Wachstumsförderung und Stoffaufnahme durch Injektion eines nach physikalischen Methoden isolierten Zellbestandteils. Gleichartige Ergebnisse erhielten wir in unseren Untersuchungen an Tumorzellen [11]. Injiziert man in Tiere mit dem Ascitestumor das Homogenisat von Tumorzellen oder Fraktionen desselben, so ergibt sich eine eindeutige Steigerung der Mitoseaktivität, und von den Fraktionen erweist sich die Mitochondrienfraktion als wirksam, nicht aber die Kernfraktion und das unstrukturierte Plasma. Zertrümmert man die Zellkerne noch weiter, so erweisen sich auch diese als mitoseanregend (s. Tabelle 5). Aus diesen Beispielen ist also zu ersehen, daß wir Effekte, die denen entsprechen, die mit ganzen Zellen erhalten worden sind, auch mit Zellbestandteilen erhalten können.

Tabelle 5: Prozentzahl der Mitosen im Mäuse-Ascites-Tumor nach Injektion von Mitochondrien und Kerntrümmern

Mitochondrien		Kerntrümmer	
vor	nach	vor	nach
1.3	9.2	2.2	9.3
1.4	7.2	2.1	8.9
2.1	7.0	1.9	8.7
2.0	6.9	5.5	7.5
2.5	6.9	1.1	7.3
2.2	6.2	1.7	6.5
3.1	6.1	0.7	6.3
1.8	5.4	0.8	4.7
2.6	4.9	2.2	4.7
2.6	4.7	2.5	4.4

Zur Klärung der Frage, ob überhaupt und welche Zellbestandteile in andere Zellen übergehen, kann man (wie Marshak) von der Methode der radioaktiv markierten Zellen Gebrauch machen. Wir fanden, daß die Herstellung stark markierter normaler Organe möglich ist dadurch, daß man trächtige oder säugende Tiere mit dem Isotop behandelt und die Organe der Jungtiere verwenden kann. Die Implantation derartiger, mit radioaktivem Phosphat markierter Organe in erwachsene Tiere kann nun zur Untersuchung der Verteilung des Isotops im Empfängerorganismus dienen. Wurde radioaktiv markiertes Hirn, Herz, Leber, Niere und vergleichsweise radioaktives Phosphat in erwachsene Tiere gebracht, so ließ sich die spezifische Aktivität der korrespondierenden und anderen Organe untersuchen. Eine Spezifität müßte sich in der Steigerung der Aktivität im Vergleich zum anorganischen Phosphat ausdrükken. Während bei Herz, Leber und Niere diese Aufnahmesteigerung nicht klar erkenntlich ist, zeigt sich bei Hirn eine Erhöhung der Aufnahme um 200%, bei Niere eine längere Verweildauer der in Form von markierter Niere zugeführten Aktivität. Da die markierten Zellen zwangsläufig eine Reihe von allen Zellen gemeinsamen Verbindungen besitzen, in denen markiertes Phosphat enthalten ist, überlagert die Aufnahme derartiger Verbindungen eine Aufnahme spezifischerer Verbindungen. Durch Anwendung markierter Mitochondrien und von markiertem Kernmaterial aus normalen Zellen konnten wir auch die Aufnahme dieses Materials in normalen Organen nachweisen. Durch Vergleich mit Lipoiden und Nucleinsäuren aus markierten Zellen mit Mitochondrien und Kernfragmenten ließ sich einmal zeigen, daß die Aufnahmegeschwindigkeit der Mitochondrien und Kernfragmente der der Nucleinsäure nahesteht, die wesentlich geringer als die von anorganischem Phosphat und Lipoiden ist. Weiterhin zeigte sich, daß der Übergang von Phosphat in die Zellkerne am schnellsten nach Zufuhr von Mitochondrien, Kernfragmenten und Nucleinsäuren verläuft, während er mit anorganischem Phosphat und Lipoiden langsamer vor sich geht. Hierin kann man Anhaltspunkte dafür sehen,

daß die Nucleinsäuren der Zellen sicher eine wichtige Rolle auch bei der Zellulartherapie spielen. In Form von Nucleoproteiden sind sie in den Mitochondrien enthalten und nach deren serologischer Spezifität würden sie auch für die Deutung einer Organspezifität in Betracht kommen. Bei der Herstellung von Frischzellen oder von Trockenzellen erscheint daher die schonende Behandlung und Konservierung der Zellen notwendig.

Wir haben daher einige Untersuchungen zu der Frage durchgeführt, ob Trockenzellen, chemisch gesehen, mit Frischzellen vergleichbar sind. Nach dem Gefriertrocknungsverfahren hergestellte Trockenzellen sind zwar morphologisch noch diagnostizierbar, aber nach der Explantation in vitro erweisen sie sich als nicht lebendig und wachstumsfähig. Falls es sich bei der therapeutischen Wirkung der Trockenzellen um eine Wirkung besonderer spezifischer Inhaltsstoffe oder Zellstrukturen handeln sollte, wäre bei ihrer Herstellung zu berücksichtigen, daß keine Änderungen im chemischen Sinne in den Zellen vor sich gehen. Als Indikator hierfür haben wir die sehr labilen Triphosphate der Nucleoside gewählt, die man aus lebenden Zellen gewinnen kann, wenn man diese nach der Entnahme aus dem Tier sehr schnell abkühlt und extrahiert. Die Nucleosidtriphosphate lassen sich im Chromatogramm im Extrakt von Leber nach schonender und schneller Aufarbeitung nachweisen. Chromatogramme von handelsüblichen Trockenzellen zeigen an, daß in diesen die Tri- und Diphosphate stark abgenommen haben. Das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein dieser Verbindungen stellt keinen Indikator für die Vitalität der Zellen dar, es gibt uns nur einen Indikator dafür, welche Stoffwechselprozesse schon abgelaufen sind, bis die Zellen in den Zustand der Konservierung gebracht sind. Um zu zeigen, daß nur die Zeitspanne der Entnahme aus dem Tier für den Abbau dieser Verbindung entscheidend ist, haben wir Leber nach der Entnahme in kürzest möglicher Frist der Gefriertrocknung unterworfen und konnten hier anschließend im Extrakt noch einen Erhalt dieser sehr labilen Verbindungen feststellen. In Schweineleber, die auf dem Schlachthof erst 22 Minuten nach der Tötung des Tieres entnommen und gekühlt werden konnte, fanden sich keine Triphosphate mehr vor. Auch bei der Verwendung von Frischzellen geht also ein Abbau dieser labilen und leicht spaltbaren Verbindungen schon innerhalb weniger Minuten vor sich. Wenn Zellen unmittelbar nach der Entnahme stark abgekühlt und sofort dem Gefriertrocknungsverfahren unterworfen werden, so ist es möglich, auch den chemischen Zustand, der in der lebenden Zelle vorlag, in der Form der getrockneten Zelle aufrecht zu erhalten. Über die bisher technisch begrenzten Möglichkeiten mit Hilfe der Gewebezüchtung Frischzellen steril zu züchten s. [12].

Ich darf zum Schluß noch auf die Frage der Wirkung von Zellinjektionen auf Tumoren eingehen. Wir haben auf dem Krebsgebiet zwei Dinge zu unterscheiden, die Entstehung von Krebs und das Wachstum von entstandenem Krebs. N i e h a n s [1] empfiehlt, die Zellular-Therapie zur Vorbeugung gegen Krebs anzuwenden, und es wäre sehr dankenswert, wenn er sein Material einer statistischen Auswertung zugänglich machen würde, um zu sehen, ob tatsächlich sich eine Minderung der Krebshäufigkeit ergibt. Die zweite Frage der Beeinflussung eines bestehenden Tumors kann bisher wohl von klinischen Beobachtungen nicht beantwortet werden. Vereinzelte Beschreibungen erwähnen eine palliative Wirkung auf den Gesamtzustand der Patienten, ohne daß das Tumorwachstum dadurch aufgehalten worden wäre. Von N i e h a n s wird speziell das Prostata-Carcinom durch Injektion von Testeszellen behandelt und diese Wirkung wohl mit Recht als eine indirekte Wirkung angesehen.

Wir haben in experimentellen Untersuchungen keine tumorhemmende Wirkung irgendeiner Zellart bisher feststellen können und fanden weiterhin, daß auch Zellfraktionen normaler Zellen eine fördernde Wirkung auf das Tumorwachstum ausüben, ebenso wie die Fraktionen von Tumorzellen. Ich möchte hervorheben, daß wir auch von Zellarten, die aus verschiedenen Gründen als antiblastisch bezeichnet werden, wie Milz, Dünndarm und Herzmuskel, keine tumorhemmende Wirkung gesehen haben.

Es erscheint gerechtfertigt, hier einen anderen Gesichtspunkt zu erwähnen, den wir in den letzten Jahren untersucht haben [13]. Wenn wir Tumorzellen durch irgendeinen physikalischen oder chemischen Eingriff außerhalb des Organismus abtöten, so daß diese Zellen nach der Übertragung auf einen lebenden Organismus keine Tumoren mehr bilden, so kann dieser Zelltod durch Störung oder Schädigung irgendeines wichtigen Teilsystems der Zelle erfolgt sein. Hierdurch kann entweder die Zelle als Ganzes unvollständig und daher nicht mehr lebensfähig sein; es können aber auch in dieser toten Zelle sich Systeme gebildet haben, deren Anwesenheit das Zelleben insgesamt nicht mehr möglich machen. Bei der systematischen Prüfung der Zellbestandteile von abgetöteten Zellen fanden wir, daß es je nach Art der Abtötung verschiedene Möglichkeiten gibt, nämlich daß sie 1. keine hemmende Wirkung auf einen wachsenden Tumor entfalten, 2. so toxisch auf den Gesamtorganismus wirken, daß eine Anwendung hierdurch begrenzt ist und 3., daß es schließlich Fälle gibt, in denen bei relativ geringer Toxizität die Zelltrümmer tumorhemmend wirken. Der letztere Fall ließ sich durch die Anwendung von Zelltrümmern aus mit Stickstoff-Lost behandelten Tumorzellen demonstrieren. Wurden Tumorzellen mit Stickstoff-Lost außerhalb des Organismus behandelt und das einwirkende Agens wieder entfernt, so erwiesen sich diese behandelten Zellen als nicht mehr virulent. Wurden sie dann homogenisiert und in Kern-, Mitochondrien- und Plasmafraktion zerlegt, so erweist sich die Kernfraktion als unwirksam, die Plasmafraktion als sehr toxisch, aber die Mitochondrienfraktion als wenig toxisch und stark tumorhemmend. Während die Zellular-Therapie durch Injektion von Zellen Wachstumsförderungen erzielt, muß es bei der Einwirkung auf Tumoren sich ja darum handeln, das Gegenteil zu bewirken, und demgemäß müßten wir dem pathologischen Wachstum gegenüber mit abgewandelten, abgetöteten Zellen arbeiten. In diesem Gegenpol der Zellular-Therapie erscheinen mir neue Möglichkeiten der Tumor-Therapie zu liegen.

Die Problematik der Zellular-Therapie ist in ihren Grundlagen so weitgehend, daß zur Bearbeitung dieser Frage für die Wissenschaft Jahrzehnte an Arbeit benötigt werden. Wenn wir bedenken, daß die allgemeine Biologie uns die Frage nach der Entstehung differenzierter Zellen, nach dem Unterschied zwischen differenzierten Zellen nicht beantworten kann, wie kann dann

die Frage nach der wechselseitigen Beeinflussung differenzierter Zellen beantwortet werden?

Ich konnte in meinem Vortrag nur einige Punkte aufzeigen, in denen sich die Wechselwirkung von Zellen dokumentiert und mußte hierbei viele Fragen außer Diskussion lassen. Insgesamt können wir sagen, daß Anhaltspunkte für eine Berechtigung der Zellular-Therapie gegeben sind. Ob aber der Anspruch der Zellular-Therapie so weit gehen kann, wie er aus ihrer Empirie heraus erhoben wird, kann heute nicht beantwortet werden; ebenso nicht die Frage, ob in allen Fällen die Zellen durch strukturierte Zellbestandteile ersetzt werden können oder ob Zellextrakte oder andere Organpräparationen gleiche Effekte geben würden. Über die Grenzen dieser Therapie kann auch nur die Klinik Antwort geben, und ich glaube, daß erst die Zusammenfassung der klinischen Erfahrungen mit denen der experimentellen Forschung uns ein Urteil über den Anwendungsbereich dieser Methodik geben kann.

Literatur

[1] Niehans P.: Die Zellulartherapie. Urban & Schwarzenberg, München 1954
[2] Lorenz u. Mitarb.: Journ. National Cancer Institute *12*, 197 (1951); *13*, 73 (1952); *14*, 955 (1954)
[3] Hilfinger u. Ferguson: Amer. Journ. Path. *27*, 675 (1951) Kaplan u. Mitarb.: Journ. National Cancer Institute *14*, 303 (1953)
[4] Teir u. Mitarb.: Exp. Cell Research *5*, 500 (1954); Acta Pathol. Microbiol. Scand. *25*, 45 (1948); *27*, 645 (1950); *30*, 2 (1952); Ann. Chir. Gyn. Fenniae *40*, 51, 61 (1951)
[5] Schneider u. Hogeboom: Cancer Research *11*, 1 (1951)
[6] Lettré H. u. Lettré R.: Naturwissenschaften *40*, 203 (1953); Wiener Mediz. Wochenschr. *103*, 627 (1953); Strahlentherapie *92*, 5 (1953)
[7] Avery, MacLeod u. McCarty: Journ. Exp. Medicine 79, 137 (1944); Ephrussi-Taylor: Exp. Cell Research 2, 589 (1951); 6, 94 (1954).
[8] Dulaney u. Mitarb.: Cancer Research *9*, 217 (1949)
[9] Malmgren u. Bennison: Journ. National Cancer Institute *11*, 301 (1950)
[10] Marshak u. Walker: Science *101*, 94 (1945); Amer. Journ. Physiology *143*, 226 (1945)
[11] Lettré u. Mitarb.: Z. f. Krebsforschg. *57*, 121, 345, 661 (1950-51); *59*, 64, 538 (1953); *60*, 80 (1954) u. im Druck; Naturwiss. *37*, 335 (1950); *38*, 119 (1951); *40*, 25 (1953); *41*, 122, 144 (1954)
[12] Lettré H. u. Lettré R.: Mediz. Klinik *49*, 1033 (1954)
[13] Lettré: Naturwiss. *41*, 188 (1954)

Anschrift des Verfassers:
Institut f. exp. Krebsforschung, Heidelberg

Die Zellulartherapie

Von Dr. med. P. NIEHANS, La Tour de Peilz/Schweiz

Nachdem ich nun über 5000 Zellinjektionen gemacht habe und die Resultate von 23 Jahren überblicken kann, möchte ich Ihnen kurz die Entstehung der Zellular-Therapie bekanntgeben und einige Erfahrungstatsachen mitteilen.

Jede Zellinjektion ist im Grunde eine tausendfache Transplantation, und dabei sind die in den Muskel eingespritzten Zellen, wie die Erfahrung gezeigt hat, viel wirksamer als eine Organ-Überpflanzung.

Ich beginne daher mit einem kurzen Rückblick auf die Keimdrüsen-Überpflanzungen von Tier auf Tier. Die Versuche von Hunter 1762 und von Berthold 1849 sind bekannt. Von 1911—1928 wurden Keimdrüsen-Übertragungen systematisch als Grundlagen-Forschung ausgeführt durch[1])

Harms	auf alte	Hunde
Steinach	„ „	Meerschweinchen
Champy	„ „	Batraceen
Pézard	„ „	Vögel
Voronoff	„ „	Widder
Romeis	„ „	Ratten
Courier	„ „	Fische
Kolb	„ „	Ziegen
Reis	„ „	Reptilien
Aron	„ „	Amphibien
Kustria	„ „	Katzen
Hobday	„ „	Eber
Runge	„ „	Pferde
Grunert	„ „	Kühe
Kohan	„ „	Hennen
Raitsits	„ „	Affen

Alle diese Forscher melden eine auffallende und lang andauernde Revitalisation alter Tiere. Berühmt wurde Sands Verjüngungs-Erfolg am Jagdhund „Treff" und Peter Schmidts Operation am senilen Pudel „Bärchen".

Nun gingen die Chirurgen dazu über, Keimdrüsen vom Tier auf den Menschen zu überpflanzen. Pioniere[2]) auf diesem Gebiet waren: Bondet (Paris), Cochez (Algier), Dartignes (Paris), Dupny de Frenelle (Paris), Durante (Rom), Frugoni (Florenz), Lattisbey (Alexandrien), Le Gattelier (Paris), Marro (Turin), Parade (Neustadt), Pettinari (Mailand), Prat (Nizza), Sabit (Konstantinopel), Schleier (Wien), Schönbauer (Wien), Spiur (Buenos-Aires), Steinach (Wien), Thorek (Chicago), Tuffier (Paris), Valverde (Rio de Janeiro), Voronoff (Paris).

Ich habe vor Jahren über 1000 Drüsen-Transplantationen ausgeführt, und zwar

ab 1927: Hypophysen-Vorderlappen von Kälbern auf menschliche Zwerge; Resultat: ein Längenwachstum bis zu 32 cm,

ab 1928: Hypophysen-Vorderlappen von Schafen bei primärer Amenorrhoe mit gutem und bleibendem Erfolg,

ab 1929: Hypophysen-Hinterlappen mit Hypophysenstiel bei Diabetes insipidus; der Durst verschwand und die Diurese wurde normal,

ab 1929: Nebennieren bei Polyarthritis, wieder mit gutem Erfolg. Wenn ich nicht irre, waren diese Versuche erstmalig. —

Parallel zu den operativen Versuchen der Chirurgen folgten die Internisten dem Beispiel von Brown Séquard und machten subcutane Injektionen von Drüsen-Preßsäften oder gaben pulverisierte Drüsen per os. Bald stellte die Industrie gereinigte und auch künstliche Hormone zur Injektion her und schließlich Hormon-Kristalle zur Implantation. Sehr ermutigend waren diese Anfänge sicher nicht, aber jeder Anfang ist schwer.

Als Vortrag auf der Deutschen Therapiewoche 1954 in Karlsruhe am 2. Kongreßtag unter dem Präsidium von Herrn Prof. Dr. Uhlenbruck, Köln, gehalten.

[1]) In chronologischer Reihenfolge.
[2]) In alphabetischer Reihenfolge.

Treffend hat Mall die Situation mit den Worten geschildert: „Bei den allermeisten medikamentösen Behandlungsmethoden der ärztlich - klinischen Praxis ist der therapeutische Effekt an die Gegenwart des Medikaments im Organismus zeitlich aufs engste gebunden. Mit der Ausscheidung des therapeutischen Wirkstoffes pflegt seine Wirkung auch meist rasch wieder abzuklingen." „Die Substitutions-Therapie erzieht die Organfunktionen eben nicht zur gesunden Leistung." Und Rud. Abderhalden sagt: „Länger anhaltende Zufuhr höherer Hormondosen kann zu Störungen im gesamten endokrinen System führen."

1931 wurde mir von Prof. de Quervain (Bern) eine Patientin überwiesen mit schwerer postoperativer Tetanie. Da die Patientin sterbend ankam, konnte ich keine Drüsen-Transplantation mehr vornehmen. So zerschnitt ich Epithelkörperchen vom Rind in kleinste Teile, gab physiologische Kochsalzlösung zu und instilierte sie in den musculus pectoralis. Ich dachte, die Wirkung werde, wie eine Hormon-Injektion, nur von kurzer Dauer sein, so daß ich bald nachspritzen müßte. Dem war nicht so, überraschender Weise wurde die Frischzellen-Instilation nicht nur reaktionslos vertragen, sondern ihre Wirkung hielt an, länger als jeder Extrakt, jedes synthetische Hormon, jeder Kristall, jede Transplantation. 23 Jahre sind vergangen, Patientin blieb von Krämpfen verschont. Ich injizierte andere Tetaniefälle, wieder wurde das artfremde Eiweiß glänzend vertragen, wieder ein auffallend günstiges und lang andauerndes Resultat.

So wurde 1931 zum Geburtsjahr der Zellular-Therapie. Sie ist eine biologische Behandlung, die dem menschlichen Zellenstaat mit seinen 40 Trillionen Zellen diejenigen therapeutisch wirksamen Zellelemente aus frischen embryonalen oder jugendlichen Geweben zuführt, die er zu seiner Revitalisation benötigt. Durch gezielte Zellular-Therapie schenken wir dem kranken Organismus neues Leben, genau wie Carrel dies bei sterbenden Zellkulturen tat, in dem er ihnen entsprechende, frische Zellen zuführte und sie gesunden sah. Dies zeigt uns deutlich, daß Zellen „heilen", während Extrakte oder chemisch verwandte Stoffe nur „Ersatz" bieten, wobei es nach längerer Kur durch Inaktivitäts-Atrophie bis zum Erlöschen der eigenen Zellfunktion kommt.

Bisher spritzte ich Zellen von praktisch allen Organen und beobachtete, daß selbst Schwerkranke diese jugendlichen Zellen reaktionslos aufnehmen. Wohl sieht man ab und zu eine lokale, mehr oder weniger ausgedehnte Rötung, die nach wenigen Stunden oder Tagen verschwindet, aber auffallend selten — nur bei 1 ‰ — eine stärkere anaphylaktische Reaktion. Warum frisch gewonnenes und ohne Zeitverlust intramuskulär eingespritztes artfremdes Eiweiß nicht stets einen anaphylaktischen Schock auslöst, kann ich Ihnen nicht erklären. Professoren, die jahrzehntelang auf dem Gebiet der Anaphylaxie gearbeitet hatten, kamen nach Clarens, saßen am Bett der Patienten, um diese auffallende Tatsache zu registrieren.

Seit 1931 behandle ich mit Frischzellen, 1947 wandte ich mich auf Rat des Präsidenten der schweizerischen Akademie der medizinischen Wissenschaften an Prof. Weber, um zu versuchen, die Gewebezüchtung in den Dienst am kranken Menschen zu stellen und bat 1948 Prof. Bauer zum gleichen Zwecke nach Clarens. 1949 gelang in meinem Laboratorium die Herstellung von therapeutisch wirksamen Trockenzellen durch Anwendung des Altmannschen Gefriertrocknungs-Verfahrens. Die Entwicklung ist damit nicht abgeschlossen, neue Versuche sind im Gange.

Schon frühzeitig erkannte ich, daß in unserem aufs feinste ausbalancierten Organismus Erkrankungen selten auf ein einzelnes Organ beschränkt bleiben, sondern meist auch andere Organe in Mitleidenschaft gezogen werden. So galt es auch sekundär geschädigten Organen mit entsprechenden Zellen zu helfen.

Ende der zwanziger Jahre wurde mir die zentrale Stellung der Hypophyse im Reiche der endokrinen Drüsen klar, so habe ich mich intensiv mit der Hypophyse beschäftigt und in einem Buch „Die endokrinen Drüsen des Gehirns" ihre reichhaltige Tätigkeit übersichtlich darzustellen versucht. Störungen dieses Organs sind auffallend häufig. Bei 64% meiner Patienten gab bei der Abderhalden-Reaktion die Hypophyse positiv an.

Krankheiten der Hypophyse können sich an ihren Erfolgsorganen auswirken, und umgekehrt kann bei Schädigungen innersekretorischer Drüsen die Hypophyse mit einer kompensatorischen Überfunktion antworten und kommt dann durch erfolgreiche Behandlung der primär erkrankten Drüse von selbst ins Gleichgewicht. Prinzipiell sollte man nie eine Drüse in Überfunktion durch Zellen noch mehr stimulieren.

Bei der Hypophyse gilt es auch, die richtige Zellschicht zu wählen: Bei hypophysärem Zwergwuchs oder gürtelförmiger Fettverteilung benötigen wir ausschließlich Zellen der eosinophilen Zellschicht, bei primärer Amenorrhoe sowohl basophile Hypophysen-V.L.-Zellen als auch Zellen von Ovarial-Follikeln; bei Dystrophia adiposohypogenitalis Zellen des Hypophysen-V.L., der Schilddrüse und der entsprechenden Keimdrüsen.

Während der männlichen oder der weiblichen Übergangszeit vermeide man es, Hypophysenzellen einzuspritzen, denn bei Ebbe der Keimdrüsen-Zellen haben wir eine kompensatorische Hypophysen-Flut. Zu dieser Zeit kann sich eine Hypophysen-Zellinjektion gefährlich auswirken und Tumorwachstum fördern. Vergessen wir nicht, daß Abderhalden bei Krebs die Hypophyse in 75% der Fälle in Überfunktion fand, wo sie reichlich Wachstumshormon abgibt, während er sonst bei Menschen, die über 60 Jahre alt waren und nicht an Carcinom litten, nur selten eine positive Abderhalden-Reaktion mit Hypophyse beobachtete.

Ein Hypophysen-Adenom bekämpfen wir mit den entsprechenden Keimdrüsen. Man kann sich das gegenseitige Spiel der innersekretorischen Drüsen mit der Hypophysen-Zentrale nicht fein genug vorstellen.

Auch das Adenom der Paraprostata werden wir versuchen durch Kräftigung der Keimdrüsen indirekt über die Hypophyse günstig zu beeinflussen. Ich habe viele Prostatiker in dieser Weise von ihrem Leiden befreit.

1929 beschäftigte ich mich mit den Aufgaben des Hypophysen-Stiels und instilierte später als erster Zellen dieses kleinen Organes. 1937 brachten mich meine Arbeiten in Verbindung mit dem damaligen größten Kenner der Hypophyse, Prof. Cushing von der Universität Yale in den USA. Er war es, der mich auf ein neues Gebiet, den Hypothalamus, von

dem man damals noch sehr wenig wußte, aufmerksam machte. Der ehrwürdige Herr zeigte mir seine Versuche an Affen, denen er operativ kleine Glasperlen unter den Hypothalamus schob, die auf das sensible Organ einen Druck ausübten, und nun die überraschende Beobachtung machte, daß alle diese Tiere bei der Sektion Magen-Darm-Ulcera aufwiesen. Dieses unerwartete Resultat machte auf mich, der ich als Spital-Chirurg laufend Magenulcera operierte, einen tiefen Eindruck, und so wandte ich mich dem Studium des Hypothalamus zu. Ich ließ von Prof. Abderhalden in Halle und später von seinem Sohn in Basel bei meinen Patienten den Hypothalamus mit der Abwehrferment-Reaktion prüfen und erlebte die Überraschung, daß in der Hälfte der Fälle das Resultat positiv ausfiel.

Während nun die Hypophyse fast immer in kompensatorischer Überfunktion war, wenn eines ihrer Erfolgsorgane gelitten hatte, so lag beim Hypothalamus eine direkte Schädigung vor. Durch die seelische Belastung des Krieges und der Nachkriegszeit haben diese Leiden stark zugenommen. Es ist Pflicht jedes Zellular-Therapeuten, dieses hochwichtige Zentralorgan stets in die Untersuchung aufzunehmen. Die Behandlungs-Resultate können dadurch nur gewinnen.

Darf ich daran erinnern, daß das Gebiet im Zwischenhirn, das die Physiologen Hypothalamus, die Anatomen Zentrales Höhlengrau nennen, die beste Blutversorgung des gesamten Hirns aufweist und durch den Hypophysenstiel mit der Hypophyse eng verbunden ist. Seine Zentren kontrollieren angeblich:

Körperwachstum,
Zahnbildung und Entwicklung des Haarkleides,
Muskeltonus, Körperhaltung und Bewegung,
Rhythmus der Atmung und des Pulses,
Kreislauf und Gefäßtonus,
Kapillaren-Zirkulation und Oedem-Bildung,
Pupillen-Reaktion und Adaptionsvermögen,
Magen-Darm-Peristaltik,
Aufstoßen und Erbrechen,
Urin- und Stuhl-Entleerung,
Außensekretionen: Schweiß-, Tränen-, Speichel-, Milch-, Magen-Darmsäfte-, Gallen- und Urinproduktion,
Innensekretionen,
Fett- und Zucker-Stoffwechsel,
Blutbildung und Blutzusammensetzung,
Harnstoff, Eiweiß, Reststickstoff,
Wasser-Regulation,
Temperatur,
Ablauf von Entzündungen,
Schlaf und Wachsein,
Ovulation und monatliche Regeln.

Der Hypothalamus beherrscht das Triebleben und dient als Brücke zwischen Körper und Psyche.

Immer mehr erkannte ich die Wichtigkeit dieses zentralen Organs, immer mehr ging ich hypothalamische Regulations-Störungen mit entsprechenden Zellen an und erlebte überraschende Erfolge.

Eine junge Dame, geplagt durch lästige Schweißsekretion, muß 3mal täglich ihr Hemd wechseln und stets ihre Hand trocknen, bevor sie sie reichen kann. 7 Wochen nach Injektion von Hypothalamus-Zellen ist die Schweißsekretion normal. Beobachtungszeit: 6 Jahre.

Ein junger Mann mit Diabetes insipidus, der bis zu 30 Liter täglich trank und ebensoviel urinierte, war nach Injektion von Zellen des Hypothalamus, des Hypophysen-Hinterlappens und des Hypophysen-Stiels geheilt.

Ein Knabe, der nach Schreck einen Diabetes mellitus bekam, schied nach Hypothalamus-Zellinjektionen keinen Zucker mehr aus.

Eine Tochter, die nach schwerer Enttäuschung ihre Haare verliert und eine Perücke tragen muß und nun alles versucht, um ihr Haarkleid wieder zu bekommen, hat nach Einspritzen von Zellen des Hypothalamus und des Hypophysen-Stiels wieder üppiges Haar.

Schmerzhafte Ovulation wird schmerzlos, unregelmäßiger Puls kehrt zur Norm zurück, Magenschleimhäute sezernieren wieder normal, Magen-Darm-Ulcera heilen aus, Menièresche Schwindel legen sich, Schlaflose finden erquickenden Schlaf, und selbst schwere psychische Störungen ließen sich günstig beeinflussen.

Wer Zellular-Therapie treibt, darf nie den Hypothalamus übersehen.

Bei welchen Krankheiten haben wir mit Zellular-Therapie bisher die schönsten Erfolge?

Bei mangelhafter Anlage von Organen, besonders der endokrinen Drüsen: Hypophysärer Zwergwuchs, Dystrophia adiposo-hypogenitalis, Kryptorchidie ohne mechanisches Hindernis, Störungen im Pubertätsalter.

Bei funktionsgestörten Organen: Addisonsche Krankheit, Zirkulations-Störungen, Über- und Unterdruck, Anämie, auch die Perniciosa, Habitueller Abort, Manager-Krankheit, Nephrosen, Beschwerden der Übergangszeit bei der Frau, Paraprostata-Hypertrophie beim Mann, Homosexualität, sowie bei zahlreichen Hautkrankheiten.

Bei altersschwachen Organen: Ich denke hier an die Legion der Müden, körperlich und geistig Welkenden, Deprimierten.

Bei welchen Krankheiten hat sich die Zellular-Therapie bisher nicht bewährt? Bei Infektionskrankheiten, besonders Virus-Krankheiten und schweren destruktiven Prozessen. Auch Narbengewebe wird nicht beeinflußt. Eine Nephritis werden wir nicht angehen, wohl aber eine Nephrose.

Auf das große Gebiet der malignen Tumoren kann ich hier nicht eingehen, sondern nur melden, daß es uns gelingt, mit Testiszellen ein Prostata-Carcinom in Schach zu halten.

Der Beginn der Wirkung der eingespritzten Zellen ist für jedes Organ verschieden, nie jedoch unmittelbar. Nebenschilddrüsen-Zellen wirken oft schon nach Stunden, Schilddrüsen-, Nieren-, Inselzellen am nächsten Tage, Osteoblasten nach 2—3 Wochen, Keimdrüsen- und Nebennieren-Zellen nach 5 Wochen (letztere zeigen oft eine unmittelbare aber rasch vorübergehende Adrenalin-Wirkung), Hypothalamus nach 7 Wochen, andere Nervenzellen oft noch später. —

Die *Gefahren der Übertragung von Infektionskrankheiten von Tier auf Mensch* sind in letzter Zeit viel besprochen worden. Wenn wir bedenken, daß bisher über 25 000 Zellinjektionen ausgeführt worden sind, so erreichen die wenigen bekannt gewordenen und noch diskutierten Fälle kaum 0,5 ‰. Dies darf uns aber nicht hindern, gewissenhaft alle Vorsichtsmaßregeln, wie ich sie in meinem Buche angegeben habe, zu treffen, um eine Infektion zu verhindern.

8 Gebote für Frischzellen-Therapeuten

1. Eine gewissenhafte klinische Untersuchung und eine Organ-Bilanz nach Abderhalden müssen sicherstellen, daß der Patient der Zellular-Therapie bedarf.

2. In einen septischen Organismus dürfen keine Zellen eingespritzt werden. Streuherde, welche die Abderhalden-Reaktion anzeigt, sind vorher zu sanieren.

3. Zur Heilung bedarf der Körper selten nur Zellen eines einzelnen Organs, mehr als wir vermuten sind Organ-Systeme in Mitleidenschaft gezogen. Daher Prüfung auch der über- und untergeordneten Organe.

4. Gezielte Therapie mit entsprechenden Zellen für Organe in Unterfunktion, Stärkung der Antagonisten bei Behandlung von Organen in Überfunktion. Vorsicht mit Hypophysen-Vorderlappen-Zellen im krebsgefährdeten Alter. Hilfe dem Hypothalamus, wenn er gelitten hat. Embryonale Zellen benötigen Placenta-Zellen. Bei Hypotonie ist jedoch Placenta, bei Hypertonie Nebennieren-Mark contraindiziert.

5. Der Frischzellen-Therapeut benötigt eine Schlachtstelle in nächster Nähe seines Krankenhauses.

Um Krankheitsübertragungen auszuschließen, dürfen nur gesund befundene Tiere als Spender verwendet werden.

6. Beherrschung der Technik und rasches absolut aseptisches Arbeiten ist notwendig, damit die Zellinjektion in einem Minimum von Zeit nach der Entnahme des Organs frisch und keimfrei erfolgen kann.

7. Nach einer Zellinjektion bedarf der Patient einiger Tage der Bettruhe.

8. Nach einer Zellular-Therapie keine andere Medikamentation, keine Toxine (konzentrierter Alkohol, Nikotin, Impfstoffe), Vorsicht vor Röntgenstrahlen und Hitzewellen.

Weisungen an die Patienten

Die Zellular-Therapie ist eine biologische Behandlung, deren Wirkung oft wochenlang auf sich warten läßt, dafür meist zum Ziele führt, daher Geduld und Disziplin.

Genußgifte wie konzentrierter Alkohol und Nikotin sind schädlich. Die eingespritzten Zellen vertragen auch keine Röntgen- oder Radiumstrahlen und keine Überhitzung des Körpers, also keine Sonnenbäder, keine türkischen Bäder. Die meisten Medikamente, besonders narkotische oder aufpeitschende Gifte wie auch Impfstoffe sind den Zellen schädlich.

1000 Zellinjektionen sind nicht 1000 Erfolge, wohl aber erleben wir überraschend viel günstige Resultate.

Es braucht sehr viel Erfahrung und Einfühlungsvermögen, um für diesen komplizierten Zellenstaat, den wir Mensch nennen und den wir noch so wenig erforscht haben, richtig disponieren zu können.

Ich bin noch lange nicht so weit, und wenn beim einen oder andern Patienten der erhoffte Erfolg ausbleibt, so weiß ich, Niehans trägt die Schuld und nicht die Zelle.

Anschrift des Verfassers:
La Tour de Peilz (Schweiz)

Zum Thema Zellulartherapie

(Einleitung)

Von Prof. Dr. UHLENBRUCK, Köln

Zu Beginn des ersten Teiles unserer heutigen Tagung ist es mir eine besondere Freude, Herrn Niehans in unseren Reihen zu begrüßen. Er ist uns kein Unbekannter und ich begrüße ihn herzlich als unseren Gast aus unserem Schweizer Nachbarland. Ich begrüße ihn mit der gleichen Herzlichkeit, mit der er selbst seine Gäste am Genfer See in La Tour de Peilz zu begrüßen pflegt. Ich begrüße ihn als den Inaugurator der Zellulartherapie, und ich beglückwünsche ihn zu den Erfolgen, die er damit erzielt hat, in der letzten Zeit mit der Behandlung seines hohen Patienten in Rom.

Gerne würde ich heute auch Herrn Hoepke in der Diskussion sehen, der uns seine Ergebnisse über „Zellulartherapeutische Beobachtung bei experimentellen Rattentumoren" aber bereits gestern mitgeteilt hat. Auch daß die Diskussion auf den morgigen Tag verlegt werden mußte, ist vielleicht bedauerlich, vielleicht hat es aber auch seine Vorteile, einmal das Neue, von dem wir hören werden, zu überlegen.

Wir treten in der Diskussion in ein Gebiet ein, das grundlegende Fragen der modernen Therapie erörtert. Der Vater dieses Arbeitsgebietes ist Carell, dem es gelang, über 20 Jahre hindurch seine Gewebskulturen lebend zu erhalten. Von da aus geht die Frage: Gelingt es auch im Körper eine Regeneration oder eine biologische Wiederbelebung geschädigter oder alternder Zellen zu erreichen? Ob das auf dem Wege der Injektion foetaler Zellen möglich ist oder auf irgendwelchem anderen Wege, darüber soll heute und morgen berichtet werden.

Wir wissen größtenteils heute noch nicht, welche Wirkung wir erzielen. Wir wissen nicht, was hormonale Reaktion ist, was unspezifische oder spezifische Proteinkörpertherapie ist. Wir wissen höchstens zum Teil, daß die Reaktion des Körpers auf foetales Gewebe anders ist, als die Reaktion auf erwachsenes Gewebe. Mit dem Studium der Antigen-Antikörperreaktionen sind namhafte Forscher beschäftigt. Inwieweit wir eine echte Zellregeneration auslösen, wissen wir noch nicht. Die Empirie ist der Grundlagenforschung weit voraus geeilt, aber die Empirie ist alleine keine Grundlage, auf der wir unser therapeutisches Handeln aufbauen können. Die Grundlagenforschung ist mehr als je in diesem großen Fragenkomplex notwendig. Wir haben Hunderte von Empirikern und kaum ein Dutzend Grundlagenforscher.

Bei dieser Sachlage ist es nicht zu verwundern, daß sich 3 Parteien gebildet haben. Die eine, die die nicht erklärte Empirie völlig ablehnt, und dazu gehören fast alle Universitäts-Kliniken. Die andere Partei, die die Empirie als Grundlage anerkennt und über große Erfolge berichten zu können glaubt, und die dritte, die bereits glaubt, beide Dinge vereinigt zu haben und die autokatalytischen Wirkstoffe der foetalen Zellen nachweisen zu können.

Die Stellungnahme, die man dazu einnehmen kann bei der Lage: Empirisch große Erfolge, wissenschaftlich keine klare Erkenntnis, ist sehr verschieden. Niehans

Die von dem Tagespräsidenten Herrn Prof. Dr. Uhlenbruck an den Anfang der Verhandlungen über Zellulartherapie, Bogomoletz-Serum, Filatowsche Gewebetherapie, Zajiceksche Frischdrüsentherapie gestellten Einleitungsworte bringen wir im Anschluß an die Vorträge über die Grundlagen der Zellulartherapie und geben der Vollständigkeit wegen auch das kurze Schlußwort wieder, wenn auch die Diskussion über das Thema erst in diesem Heft beginnt und in späteren Heften fortgesetzt wird.

selbst spricht einmal von dem komplizierten Zellstaat, den wir Mensch nennen und den wir noch so wenig erforscht haben. Aber Niehans ist dabei der große Bejaher. Auf der anderen Seite des Genfer Sees hat einmal Voltaire gelebt, der große Verneiner. Er wollte den Ärzten nicht wohl und hat gesagt: „Ein Arzt ist ein Mensch, der Stoffe, die er nicht kennt, in einen Körper steckt, den er noch viel weniger kennt."

Wenn man weniger skeptisch ist, kann man den von Rietschel zitierten Satz von Selye anwenden: „Auf den Gebieten menschlichen Strebens sind es hauptsächlich unwägbare Gefühle, aus denen heraus fast alles geschieht. Sonderbar, daß auch die wissenschaftliche Forschung, eigentlich die reinste geistige Leistung, deren der Mensch fähig ist, in dieser Hinsicht nachweislich keine Ausnahme bildet." Aber man kann sogar noch einen Schritt weitergehen, und kein geringerer als der große Kliniker Ludolf Krehl hat gesagt: „Wir würden nicht Arzt sein, wenn wir ein erfolgversprechendes Mittel nicht anwenden würden, auch wenn wir nicht in allen Teilen seine Wirkung kennen." Es wird jedem auf diesem Kongreß überlassen bleiben müssen, ob er auf diese oder auf jene Seite des Genfer Sees sich begibt, ob er Voltaire oder Ludolf Krehl folgt.

Das eine aber scheint mir klar zu sein: Wenn die Zellulartherapie eine Massentherapie geworden ist, wenn inzwischen 200, 300 oder 400 000 Menschen damit behandelt sind, wenn sie heute in jeder Stadt von einer Reihe von Ärzten ausgeübt wird, wenn heute die Trockenzellen die Möglichkeit geben, ohne komplizierte operative Eingriffe, ohne Schlachthöfe und leider auch ohne Erfahrung beliebig eine Zellulartherapie auszuüben, so kann das so nicht weitergehen. Klinik und Forschung müssen sich damit befassen. Sie müssen ja oder nein sagen, aber sie müssen sich bestreben, die Grundlagenforschung zu klären und die klinische Wirksamkeit zu ergründen.

Man muß allen denen danken, die hier Klarheit schaffen mit öffentlichen Mitteln, mit privaten Mitteln oder mit Mitteln der pharmazeutischen Industrie.

Der heutige 1. Tag ist nicht zufällig ausgewählt in der Zusammensetzung seiner Redner. Der Veterinär muß Klarheit schaffen über das Material, mit dem wir arbeiten, und über die Frage des nil nocere. Der Theoretiker wird berichten über die Grundlagenforschung, soweit sie schon zu übersehen ist. Als Praktiker wird Niehans selbst seine Erfahrungen mitteilen und an 4. Stelle wird die Klinik sich zu äußern haben.

Damit sei unsere heutige Sitzung über die Zellulartherapie eröffnet.

Zum Thema: Zellulartherapie, Bogomoletz-Serum, Filatowsche Gewebetherapie, Zajiceksche Frischdrüsentherapie

Von Prof. Dr. UHLENBRUCK, Köln

Wir fahren heute in der Behandlung des Themas der Zellulartherapie und der, wenn ich einmal ganz grob sprechen darf, verwandten Therapie fort mit der Möglichkeit einer ausgiebigen Diskussion. Wir wollen sine ira et studio hören, was Praxis und Theorie über diesen ganzen Fragenkomplex zu sagen haben. Ich glaube, daß es in vielen Fällen noch nicht möglich sein wird, ein endgültiges Urteil zu fällen, sondern daß man nur Erfahrungen sammeln und in der Diskussion austauschen kann.

Es ist aber meine Überzeugung und es wird von der Geschichte gelehrt, daß Kongresse nicht über den Bestand und den Wert einer Therapie oder einer ärztlichen Maßnahme entscheiden. Als Karl Ludwig Schleich seine Lokalanaesthesie dem Berliner Kongreß vortrug, mußte er unter dem Protest der Versammlung sein Rednerpult verlassen. Recht behalten hat Karl Ludwig Schleich, nicht der Kongreß. — Als vor etwa 50 Jahren die erste Magenresektion durchgeführt und dem Kongreß mitgeteilt wurde, erklärte der Vorsitzende, daß es hoffentlich die erste und die letzte Magenresektion sei. Es sind Tausende und Abertausende von Magenresektionen erfolgt.

Wir wollen nicht vergessen, daß auch die größten Männer Irrwege einschlagen können. Als Robert Koch den Tuberkelbazillus entdeckt hatte und das Tuberkulin in Händen hatte, glaubte er, die Tuberkulose heilen zu können. Die Erfahrung zeigte, daß die Tuberkulose sich rapid verschlechterte. Paul Ehrlich glaubte an die „große Sterilisation", die im Körper möglich sein sollte. Sie war nicht möglich. Aber Emil von Behring glaubte an die Wirksamkeit seines Diphtherieserums, und er hatte recht und rettete 30—40 000 Kindern im Jahr das Leben. Die Geschichte der Medizin hat alle drei unter die großen Geister der Wissenschaft aufgenommen. Mit diesen Worten erkläre ich die heutige Sitzung des Therapie-Kongresses für eröffnet.

Schlußwort

Die weit vorgeschrittene Zeit erlaubt mir nicht, die Dinge zusammenzufassen, die wir heute gehört haben. Es bleibt mir, den Referenten und den Diskussionsrednern herzlich zu danken.

Ich möchte mit einem Wunsch schließen, nämlich mit dem Wunsch, daß wir einmal zu einer schärferen Abgrenzung der Indikationen kommen werden. Es ist vielleicht zu viel Allgemeinindikation, zum Teil erklärlich aus der generellen Vorstellung von einer allgemeinen Regenerationsanregung der Zellen oder des Mesemchyms. Aber letzten Endes muß der Arzt einmal wissen, welche Methode wissenschaftlich am besten begründet ist und ob sie überhaupt gut fundiert ist. Indikationen für alle Krankheiten sind keine Indikationen.

Meine Schlußbemerkung sei eine historische: Hippokrates, 460 v. Chr., hat einmal gesagt, daß die Medizin eine Kunst sei. Herophylos, 360 v. Chr., in Alexandria hat einmal gesagt, daß die Medizin eine Wissenschaft sei. Herakleitos, 60 v. Chr., in Alexandria meinte, die Medizin sei ein Handwerk. Ich möchte den heute vorgetragenen Therapien wünschen, daß bei ihrer Weiterentwicklung Hippokrates und Herophylos Pate stehen mögen. Damit schließe ich die heutige Sitzung.

THERAPIE IN KLINIK UND PRAXIS

ZELLULARTHERAPIE, GEWEBETHERAPIE, FRISCHDRÜSENTHERAPIE

Aus der inneren Abteilung des Kreis- und Stadtkrankenhauses Herford (Direktor: Prof. Dr. H. G. Rietschel):

Nutzen und Gefahren der Frischzellentherapie

Von H. G. RIETSCHEL

I.

Die Zellulartherapie nach Dr. Paul Niehans ist eine bestimmte Form der Gewebstherapie. Sie unterscheidet sich damit grundsätzlich von der Behandlungsweise mit Arzneimitteln, die substituieren können (z. B. Hormone), symptomatisch wirken, in bestimmten Fällen aber auch spezifische Organwirkungen hervorrufen. Der Gewebstherapie fehlen bisher jene physiologischen und pharmakologischen Grundlagen, die wir bei Anwendung von Arzneimitteln fordern und verlangen. Das Dosierungsproblem, bei Verabreichung von Arzneimitteln schon schwierig genug, gilt als strenge Voraussetzung ihrer Anwendung, der Tierversuch geht als exakte Prüfung jeder Darreichung eines neuen Medikamentes voraus, die toxischen und letalen Dosen eines Mittels sind klar und eindeutig festgelegt, die Nebenwirkungen pflegen rasch erkannt zu werden. Dies alles fehlt bei der Gewebstherapie, sie steht also hinsichtlich Wirkungsweise, Dosierung, therapeutischer Breite und toxischer Begleitwirkungen auf absolut unsicheren Füßen, und dies alles scheint mir auch der wichtigste Grund für die allgemeine Ablehnung in weiten ärztlichen Kreisen zu sein. Es ist also ärztliche Verantwortung aus Gründen einer recht großen Unsicherheit über die einzelnen Wirkungsfaktoren, die uns Zurückhaltung und größte Kritik auferlegen. Die Arzneitherapie ist der wohlgeratene Sohn der Mutter Medizin, die Gewebstherapie das Sorgenkind, aus dem nichts werden kann. Aber Wunderkinder enttäuschen zuweilen im späteren Leben und die spät entwickelten Däumlinge, wie es uns schon das Märchen erzählt, heiraten die Königstochter. Wie steht es um das Sorgenkind, die Zellulartherapie, von der Laienpresse über Gebühr verhätschelt, von der Fachliteratur weitgehend belächelt und abgelehnt? Gute Mütter schenken schwächlichen Kindern ihre ganze Liebe, und darum haben wir uns mit Fürsorge und Energie der Zellulartherapie angenommen, wofür uns zwei Wege blieben, die exakte Grundlagenforschung und der klinische Versuch. Wir glauben, auf beiden Straßen ein Stück weitergekommen zu sein.

Tabelle 1

Gruppe 1: Leber- und Magenkrankheiten

(39 Fälle: 34 Frischzellen [Fr.Z.], 5 Trockenzellen [Tr.Z.])

Krankheit	Fälle	gebessert	gleichbleibend	verschlechtert	Bemerkungen
Lebercirrhose	10	6	2	2	Allg. Besserung, teilweise frisch bis zu 5 Mon., meist große Diuresen. In 2 Fällen nach 2—3 Mon. †, 1 Fall 11. Tag Koma hepat. 19. Tag †
Hepatopathie	11	8	3		4 Pat. mit anderen zusätzl. Mitteln gebessert
Hepatitis	5	4	1		Besserung einschl. Laevocholin mit Tropfer
Zustand nach Hepatitis	1	1			sehr gut ohne andere Mittel, Plac., Leber-Fr.Z. Hypoth. Tr. Z.
Gastritis	4	3	1		
Ulcus duod. und ventr.	8	4	4		
Summe:	39	26 (67 %)	11	2	

Aus einem Beobachtungsmaterial von weit über 500 Fällen wurden nach sorgfältiger Überprüfung 252 Krankengeschichten solcher Patienten ausgewählt, bei denen eine Auswertung hinsichtlich der Wirkung der Zellulartherapie überhaupt möglich erschien. Von diesen 252 Kranken, die wir in 9 Gruppen eingeteilt haben, waren 131 stationäre und 121 ambulante Patienten; 187 waren mit Frischzellen (Fr.Z.), 65 mit Trockenzellen (Tr.Z.) behandelt worden.

Die Besserungen betreffen das Allgemeinbefinden, wirkliche Erholungen oder Reparationen der Leber, an bestimmten Funktionsproben der Leber ablesbar, konnten nicht beobachtet werden. Die Diuresen waren in den ersten Tagen, sei es wenige Tage nach der Injektion oder erst ab 11. bis 14. Tag, besonders bei Ascites in etwa 30—40% sehr stark, in anderen Fällen von Ascites blieben sie völlig aus. Die Wertung vieler Fälle ist unsicher, einmal wegen der gleichzeitigen Gabe anderer Mittel, auf die nicht verzichtet werden sollte, zum anderen wegen der bekannten Regenerationsfähigkeit der kranken Leber. Die Gesamtwertung über einen Erfolg der Therapie auf die Leber selbst ist sehr unsicher. Leichte Cirrhosefälle eignen sich für die Zellulartherapie, schwere nicht, weil das Coma hepaticum nicht selten beschleunigt wird. Ein Fall mit hepatischen Blutungen und Coma am 11. Tag nach der Injektion ist besonders eindrucksvoll, nachdem die Tage vorher eine enorme Diurese bestanden hatte.

Ein 47jähriger Patient mit Pseudoperniciosa erbrach seit Wochen täglich, wöchentlich 2mal Campolon, sonst Absinken des Blutbildes. Nach Placenta-, Leber- und

Als Vortrag auf der Deutschen Therapiewoche 1954 in Karlsruhe am 2. Kongreßtag unter dem Präsidium von Herrn Prof. Dr. Uhlenbruck, Köln, gehalten.

Tabelle 2
Gruppe 2: Blutkrankheiten
(10 Fälle: 8 Fr.Z., 2 Tr.Z.)

Krankheit	Fälle	gebessert	gleichbleibend	verschlechtert	Bemerkungen
Perniciosa	3	2	1		Kein sicherer Einfluß auf Blutbildung, wohl auf das Allgemeinbefinden
aplast. Anämie	1		1		keine Änderung des Blutbildes
Morbus Werlhoff	1	1			wochenlang Thromb. um 5000 n. Fr.Z. bereits n. 4 Tagen 30000, n. 6 Wo. 223000 Beobachtungszeit über 1 Jahr
Sec. Eisen-mangel-anämien	5	3	2		kein sicherer Einfluß auf die Blutbildung
Summe:	10	6 (60%)	4		

Knochenmarks-Fr.Z. bei gutem Blutbild ausgezeichnete Erholung, für 3 Monate kein Campolon mehr nötig, kein Erbrechen mehr. Eine echte Perniciosa wurde nach Fr.Z. 5 Wochen ohne andere Mittel gelassen, kein Einfluß auf die Blutneubildung. Der Erfolg beim Werlhoff ist sicher eine Folge der Fr.Z.-Therapie, nachdem vorher alle anderen Versuche der Behandlung fehlgeschlagen hatten.

Tabelle 3
Gruppe 3: Lungenkrankheiten
(9 Fälle: 7 Fr.Z., 2 Tr.Z.)

Krankheit	Fälle	gebessert	gleichbleibend	verschlechtert	Bemerkungen
Asthma u. Asthma-bronchitis	5	2	3		1 Fall m. Hypoth., Plaz. u. Hod.Tr.Z. n. 7 Jahren Arbeitsunfähigkeit voll arbeitsfähig, ein and. deutl. besser
Emphysem-bronchitis	4	2	2		Bessungen im Allgemeinzustand
Summe:	9	4 (44,4%)	5		

Im Asthmaanfall wurde die Behandlung mit Fr.Z. nicht angewandt, lediglich bei chronischen Zuständen. Unter den Erkrankungen der Lungen erscheint das Asthma für die FZT in gewissen Fällen gut geeignet zu sein, andere Erkrankungen der Lungen scheinen weniger anzusprechen, allerdings fehlen Erfahrungen.

Herzerkrankungen und Gefäßleiden, besonders Thrombosen scheinen oft recht gut anzusprechen. Digitalis ist nicht zu entbehren, wo es nötig ist. Die echten schweren Gefäßleiden wie Endarteriitis, Coronarsklerose bzw. Managerkrankheit mit Coronarveränderungen reagieren unterschiedlich, entscheidend wird das Ausmaß der entzündlichen oder sklerotischen Gefäßveränderungen sein. In einem besonders schweren Fall von Endangitis obliterans bei einem 47jährigen Kraftfahrer, der 30 Zigaretten pro Tag rauchte, wurden Anfang März Trockenzellen von Leber und 14 Tage später von Placenta gespritzt. Gefäßplethysmographisch ausgesprochene Progredienz des Leidens. Mitte Mai Entlassung ohne Besserung. Unter Eupaverin und Priscol, die vorher wirkungslos gewesen waren, am 20. 7. plethysmographische Nachuntersuchung mit auffällig gutem Ergebnis, sicher eine

Tabelle 4
Gruppe 4: Kreislauferkrankungen
(50 Fälle: 36 Fr.Z., 14 Tr.Z.)

Krankheit	Fälle	gebessert	gleichbleibend	verschlechtert	Bemerkungen
Myodeg. cordis	13	10	3		meist mit Digitalis zusammen, Wirkung aber anders und über Digitaliseff. hinausgehend
Essent. Hypertonie	6	3	3		vorübergehende RR-Senkung bis zu einigen Wochen anhaltend
Zustand nach Hirnembolie	2	2			beide deutl. besser bewegl. geistig frischer
Hypotonie	3	2	1		
Arterioskl. (Cerebralskl.)	7	3	4		in einem Fall brauchte ein Mann nach Fr.Z. nicht pensioniert zu werden
Coronarskl. Ang. pect.	4	1	1	2!!	51 j. Mann † am 14. Tg. am Infarkt nach anfängl. Besserung; 1 zweiter 48 Tage nach Fr.Z. † (ohne Einfluß ?)
Endarteriitis obliterans MorbusBürger	7	3	4		Wiederersch. der vorher fehlenden Fußpulse (thermoelektr. Messg.). In 1 Fall nach 4 Mon. außerordentl. Erfolg
Thrombosen Thrombo-phlebitis	6	4	2		4 Fälle deutl. besser (3 m. Tr.Z.) davon 1 x am 14. Tag 4 Liter ausgeschieden
Erfrierung der Füße	1	1			deutlich besser, zugleich Priscol
Cor nervosum	1	1			
Summe:	50	30 (60%)	18	2	

Folge der Tr.Z.-Behandlung. Angina pectoris und echte schwere Coronarerkrankungen sind Gegenindikationen der Methode, es kommt in seltenen Fällen um den 10. bis 14. Tag zu tödlichen Zwischenfällen.

Tabelle 5
Gruppe 5: Hauterkrankungen
(19 Fälle: 11 Fr.Z., 8 Tr.Z.)

Krankheit	Fälle	gebessert	gleichbleibend	verschlechtert	Bemerkungen
Akne vulg.	3	2	1		1 Fall nur gering gebessert
Psoriasis	3		3		allgemein gebessert, Psor. unverändert
Ekzem	8	4	3	1	4 chron. z. T. Berufsekzem ohne Einfl., 1 Fall deutl. verschl., 4 leichtere seit Jahren Pruritis vulvae, n. Fr.Z. völlig verschwunden
Ichthyosis	1		1		
Vitiligo	1	1			nach 1 Behandlung völlig geheilt
Elephantiasis	2	1	1		1 x überraschend gebess. (8 l Diurese) fast gut. 1 Fall einseitig m. enormer Stauung unbeeinflußt.
Allergische Diathese	1	1			auf Plac. u. Milz sehr gut
Summe:	19	9 (47%)	9	1	

Hier müssen mehr Erfahrungen gesammelt werden, zumal andere Autoren über weit bessere Ergebnisse berichten.

Tabelle 6
Gruppe 6: Rheumatische Erkrankungen
(25 Fälle: 21 Fr.Z., 4 Tr.Z.)

Krankheit	Fälle	gebessert	gleichbleibend	verschlechtert	Bemerkungen
Akuter Gelenkrh.	1	1			Besserg. vorübergehend aber deutlich
Arthrosis def.	8	6	2		eindrucksvolle Erfolge
Primär chron. Gelenkrh.	11	7	2	2	sehr unterschiedliche Wirkungen, Erfolge oft recht gut, aber nicht lange anhaltend
Zust. n. doppels. Coxa-vara-Op. sec., chron.	1		1		
Gelenkrh. m. Herzleiden	3	1	1	1	
Bandscheibenschaden	1	1			keine Beschwerden mehr
Summe:	25	16 (64%)	6	3	

Die Erfolge der Zellulartherapie bei chronischen Erkrankungen der Gelenke sind im allgemeinen, vor allem in Kombination mit kleinen Dosen antirheumatischer Mittel, recht gute.

Tabelle 7
Gruppe 7: Erkrankungen der Hormondrüsen
(46 Fälle: 33 Fr.Z., 13 Tr.Z.)

Krankheit	Fälle	gebessert	gleichbleibend	verschlechtert	Bemerkungen
Altersdiabetes	7	3	3	1	Zucker in keinem Fall verschlecht., 1 × n. 15 Tagen Ekzem, in 3 Fällen Zukker besser, Wohlbefinden
Fettsucht	12	7	5		mit Diät erhebl. Gew.-Abnahme, die allein nicht geholfen hatte (meist Hypophyse, Hypoth., Schilddr.)
Magersucht	13	7	6		z. T. nur leidl. gut, meist Patienten mit erhebl. seel. Verspannung
Chondrodystroph. Zwerg	1		1		nicht gewachsen
Zwergwuchs (hypophysär) (Infantilismus ?)	4	3	1		3 erstaunl. Erfolge, in 6 Wo. 4—5 cm gewachsen (vorher Jahre nicht). 2 Pat. in die Breite gegangen, Schambeinbehaarung kam, kräft. Muskulatur
Tetanie	5	3	2		1 × 6 Kalbepith.-Körp., n. 5 Mon. Anfälle schwächer, dann keine mehr, 2 Fälle frei von A.T. 10, 1 Fall vorübergeh. besser, dann wieder A.T. 10, 1 Fall unbeeinflußt, daneben allg. Besserung
Potenzstörung (psychisch)	1		1		
Zustand nach Strumektomie	2		2		1 Fall myxödematös, im ganzen unbeeinflußt, Grundumsatz besser
Sec. Myxödem Zustand nach Hypophysentumor-Op.)	1	1 (?)			Körperl. Befind. sehr gut. Grundums. vorh. —18%, nach Schilddr. Fr.Z. wieder —20% (je 3 Kontrollen !)
Summe:	46	24 (52%)	21	1	

Altersdiabetes scheint in gewissen Fällen durch FZT zu bessern sein, es sei an die Behandlung mit Hypophysenimplantationen erinnert. Fettsucht und Magersucht können gleichermaßen gut ansprechen, aber nur in einem Teil der Fälle, wobei zu klären bleibt, welche Formen der Fett- oder Magersucht für die Therapie geeignet sind. Gewisse Fälle des Zwergwuchses (hypophysär) und des Infantilismus kann man durch Frischzellen zum Wachsen bringen, auch gehen sie dabei oft erheblich in die Breite. In einem Fall trat innerhalb 6 Wochen Schambehaarung

auf, die Muskulatur wurde kräftig und der 16jährige, bis dahin schüchterne, schwächliche Schüler wurde ein richtiger Junge mit Selbstbewußtsein. Ob die Erfolge bei der Tetanie als wirkliche echte Heilungen aufzufassen sind, erscheint zweifelhaft. Besonders eindrucksvoll war die allgemeine Besserung bei einem schweren Myxödem, die Patientin fühlte sich so wohl, wie schon lange nicht mehr, war lebhaft, geistig lebendiger, aber der Grundumsatz blieb auch bei 3 Kontrollen so niedrig wie zuvor (— 18%).

Tabelle 8
Gruppe 8: Erkrankungen des Nervensystems
(40 Fälle: 27 Fr.Z., 13 Tr.Z.)

Krankheit	Fälle	gebessert	gleichbleibend	verschlechtert	Bemerkungen
Veget. Neurosen	19	12	7		von 6 Pat. mit Tr.Z. 5 gebessert, von 13 mit Fr.Z. 7 gebessert
Progress. Muskelatroph.	2		2		1 spinaler und 1 muskul. Typ ohne jeden Einfluß
amyothroph. Lat. Sklerose	1		1		
Friedr. Ataxie	1		1		
multiple Skler.	2		2		
Myotonia congenita	1	1 (?)			1½ J. altes Kind, ½ J. beobachtet. Lernte nach 3× Fr.Z. sitzen, ob. Extrem. besser, untere unverändert
idiopath. Muskel-dystrophie	1	1			deutl. Besserung, lernte ohne Stock gehen, keine Kopfschmerzen mehr, erhebliche Diurese
Narkolepsie	1	1			Allgemeinbefinden erhebl. gebessert, kann wieder schlafen, Anfälle unvermindert
Zustand nach Meningo-Encephal.	1		1		
Little'sche Krankheit	1	1			18 J. alt, sehr guter Erfolg, Erwärmung der Beine, aufgeschlossen, geistig regsam
Mongolismus	4	4			alle gebessert, 3× n.Tr.Z. Lebhafter, geistig regsamer, zuweilen auch unartig
Schwachsinn	2	2			in 1 Fall geringer Erfolg, in and. kombiniert mit Amblyopie deutl. besser
chron. Kopfschmerzen (Tetanie)	1	1			sehr gut, Plac., Leber, Epithelkörp. Fr. Z., keine Kopfschmerzen mehr
endogene Psychose	3	3			recht befriedigend, Auflockerung, in einem Fall war Elektroschockbehdlg. nicht mehr nötig
Summe:	40	26 (65%)	14		

Erstaunlich gute Erfolge, auch bei Erkrankungen, die bislang kaum angegangen werden konnten. Die Besserungen betreffen aber nicht die Grundkrankheit, sondern sind wohl als allgemeine Stoffwechselwirkungen mit begrenzter Dauer aufzufassen; trotzdem tut sich hier ein weites Feld für eine Therapie der Zukunft bei Psychosen, vielleicht Schizophrenien und organischen Nervenleiden, auf.

Tabelle 9
Gruppe 9: Erkrankungen der Niere
(14 Fälle: 10 Fr.Z., 4 Tr.Z.)

Krankheit	Fälle	gebessert	gleichbleibend	verschlechtert	Bemerkungen
chron. Nephritis	3		3		
Nephrose	1	1			ungewöhnlich guter Fall
postnephr. Nephrosen	7	7			davon 2× nur vorübergehend
Cystitis	3	2	1		Mädchen, aufgeschwemmt schied sehr gut aus, gute Erholung, Cystitis kaum noch Beschw., objektiv aber noch da, in 7 Wochen 3× die Regel n. Plac.Fr.Z.
Summe:	14	10 (71,4%)	4		

Die Erfolge bei den echten und sekundären Nephrosen sind erstaunlich und haben nichts mit Spontanheilung zu tun. Sie scheinen auch weit über das hinauszugehen, was man bisher mit allgemeinen unspezifischen Maßnahmen wie Pyrifer, Reizkörpertherapie usw. vermochte. Am ehesten kommen sie den Besserungen nach ACTH und Gaben von Nebennierenrindenhormonen nahe, obwohl auch mit der FZT noch Erfolge erzielt werden konnten in Fällen, in denen diese Therapie, also ACTH nicht mehr wirksam war. Sekundäre Schrumpfnieren, alle Erkrankungen des Gefäßsystems der Nierenrinde sprechen nicht an, es sei denn, daß begleitende Veränderungen im Tubulussystem mit im Spiele sind, ähnlich denen der Nephrose.

Es wurden insgesamt 187 Kranke mit Frischzellen behandelt, davon 115 mit gutem oder sehr gutem Erfolg (61,5%). Von 65 Kranken, die mit Trockenzellen therapeutisch angegangen wurden, reagierten 36 = 55,4% günstig. Die Gesamterfolgsziffer aller 252 Untersuchten beträgt 151 = 59,9%.

II.

Welche Schlußfolgerungen gestatten unsere klinischen Erfahrungen? Ordnet man alle Beobachtungen und versucht sie zu erklären, so ergeben sich von selbst zwei grundsätzlich voneinander zu trennende Wirkungsphasen, die zeitlich und ihrem Charakter nach streng zu scheiden

Tabelle 10: Nephrose-Patienten (8 Fälle)

Nr.	Name	Befund vorher	Esbach vorher	Esbach nachher	Diurese	Befund nachher
1	Marta B. 34 J.	L +, Ery. +	14 ‰	0 ‰	gut	Wohlbefinden
2	Helga N. 16 J.	BSG 58/88 Diurese schlecht	5—15 ‰	2 ‰	sehr gut	Wohlbefinden
3	Barbara Sp. 10 J.	subchron. Nephritis	25 ‰	15 ‰	sehr gut ab 16. Tag	Klin. Bild unverändert
4	Kaspar E. 45 J.	BSG 38/61	16 ‰	3,8 ‰	gut	BSG 20/40 Wohlbefinden
5	Wilhelm S. 27 J.	Ery. +, hyal. Zyl. +	26 ‰	3 ‰ später 12 ‰	gut	5 kg zugen. arbeitsfähig n. 6 Mon., Befinden gut
6	Annel. H. 13 J.	subchron. Nephritis, Präuraemie, Hoher RR, Ascites, Oedeme	18—30 ‰	3—15 ‰	enorm	BSG unvermindert hoch, Innerhalb 6 Monaten 5×Fr.Z. od. Tr.Z.
7	Hann. K. 11 J.	subchron. Nephritis RR 140/100 starker Urinbefund	12 ‰	6 ‰	sehr gut	RR 120/80 Erfolg nur vorübergehend

Nr. 6 (Annel. H.):

	Bauchumfang	90 cm		später 65 cm	z.Zt. 72		
	Ges. Eiweiß	4,0	3,7	3,3	4,0	3,8	3,5
Elektrophorese	Albumine	16	24,5	27,0	33,3	28,2	32,0
	α 2 Glob.	47,6	35,2	30,3	31,0	38,1	30,8
	Cholesterin	187		374			458
Zahl der abs. Eosinoph.		137	193	468	550	921	388

Nr. 7 (Hann. K.):

	April 54	Juli 54
Ges. Eiweiß	5,5	4,1
Cholesterin	664	569
Rest-N	34,1	44,0

Nr. 8 (Auguste Sch. 56 J.):

	25. 10. 53	3. 12. 53	24. 1. 54	31. 7. 54	Befund nachher
Gewicht kg	70,6	59,2	61	61	allgemeines Befinden sehr gut; Diurese enorm
BSG	85/108	53/77	35/53	9/23	
Esbach Urin	16—20 ‰	3,5 ‰	2,5 ‰	0 ‰	
Ges. Eiw. Serum	4,1		5,9	7,0	
Elektrophor. Alb. Serum		21,4	48,0	50,0	
Ges. Cholest. Serum	317	292	370	185	
Cholest. Ester	186	224			
Takata 60			65	100	

sind. Die erste Spanne umfaßt die ersten 2—3 Wochen nach der Injektion, in der die verschiedensten Reaktionen nützlicher und schädlicher Art nebeneinander ablaufen, vermehrte Diurese, Schwinden von Schmerzen oder Verschlimmerung derselben, Rückgang von Gelenkschwellungen, angenehme und störende körperliche Sensationen, Wirkungen, die teilweise den in den einverleibten Gewebsmengen enthaltenen Hormonen zuzuschreiben sind, teils auf Antigen-Antikörperreaktionen bezogen werden müssen oder durch noch andere Vorgänge erklärt werden. Viel eindeutiger, ja geradezu einförmig zeigt sich die zweite Wirkungsphase, die frühestens um die 3. Woche beginnt, oft aber erst nach Wochen oder Monaten in Erscheinung tritt. Es ist dies ein bei allen Krankheitskategorien ziemlich konstantes Phänomen der allgemeinen Erholung, des sich frischer und freier Fühlens, eine gesteigerte Regeneration bei erhöhtem Zellumsatz, eine Revitalisierung des vordem müden und geschwächten Körpers. So erklärt sich die von dem Kranken recht oft geäußerte größere allgemeine Leistungsfähigkeit, die gesteigerte Lebendigkeit und geistige Aufgeschlossenheit der Arteriosklerotiker, der Mongoloiden und Psychosen, die Neubildung von Haut und Haaren, das Verschwinden von Ekzemen, die bessere Durchblutung der gefäßkranken Extremitäten, die Heilung der Ulcera cruris, die teilweise oder vollständige Wiederherstellung der unspezifischen Abwehr und auch der Glaube an die schier unbegrenzte Heilfähigkeit der Methode von seiten der Patienten. Diese Erfolge sind auch erstaunlich, nur so versteht man die Neubildung von Callus bei einem komplizierten Bruch, der 6 Monate nicht heilte, und eine Spanüberpflanzung, die geplant war, nach einer Frischzellentherapie (FZT) nicht mehr nötig hatte. Offenbar sind es in erster Linie die

mesenchymalen Gewebe, die zur Neubildung angeregt werden, das Gefäßbindegewebe, die Haut, also auch das Ektoderm, das Unterhautzellgewebe, Knorpel und Knochen. Man erinnere sich dabei der Tatsache, daß in Zellgewebskulturen Organzellen nur schwer angehen, Bindegewebe ganz allgemein aber leicht zum Wachsen zu bringen ist. Manche Erfolge sind schwer zu deuten, so z. B. die Anregung des Wachstums bei gewissen Formen des hypophysären Zwergwuchses. Offenbar werden hier gewebsspezifische Stoffe, vielleicht Hormone wirksam, vielleicht kombinieren sich auch Wirkungen. Beispiele, die hierher gehören, sind Fälle von Tetanie, der erstaunlich gute Fall von Morbus Werlhoff usw.

Manche Autoren verwerfen die Methode der Zellulartherapie, weil sie nach 14 Tagen, 3 oder 4 Wochen noch keinen Erfolg sehen und sie nicht warten können. Deshalb wird nicht selten planlos 2—3mal injiziert in der trügerischen Hoffnung, mehr zu erreichen. Geduld ist der wichtigste Faktor bei der Gewebstherapie. Was soll man dazu sagen, wenn ein Kollege innerhalb 4 Wochen einem Patienten 6mal je 3 Gewebe, also 18 Organaufschwemmungen einverleibt? Wir kennen noch nicht die Gesetze, nach denen wir unsere Injektionen wiederholen sollen. Aus mehreren Beobachtungen scheint hervorzugehen, daß die guten Erfolge etwa 4—5 Monate, zuweilen noch länger anhalten, dann dürfen Wiederholungen sicher erfolgen. Auch ist die zweite Spritze innerhalb 3—6 Wochen manchmal nicht so wirksam wie die erste, die dritte aber oft überhaupt nicht mehr. Zudem haben wir nach der 2. Spritze, erst recht nach der 3. Injektion gehäuft allergische Erscheinungen mit Urticaria, Quaddelbildung an der Injektionsstelle, Serumkrankheit, Fieber, Schüttelfrost, Gelenkschmerzen beobachtet und wir wissen heute sicher, daß die Injektion körperfremden Materials, auch die erste Gewebszellenspritze in jedem Falle zu einer Allergie führt. Kuhn und Knüchel [1] haben gewebsspezifische Antikörper nachgewiesen und wir selbst haben deutliche Eosinophilensteigerungen in der Sensibilisierungsphase, oft um den 10. bis 14. Tag beobachtet. Bei Frisch- und Trockenzellinjektionen traten in etwa 15% leichte allergische Erscheinungen auf, bei Zweitinjektionen schon in etwa 35%, dabei stiegen die Eosinophilen auf einen 2—3fach höheren Ausgangswert an. Bei Zählung der absoluten Zahl der Eos. fand sich nach 5maliger Injektion eine Steigerung der Eosinophilen von ursprünglich 137 auf 921. Bei der Prüfung von Kontrollen gesunder Personen fanden wir, daß selbst bei Frakturen diese Eosinophilengipfel um den 10. bis 14. Tag in ausgeprägter Form vorhanden sind. Wir beziehen sie auf Gewebsproteine der Wundhormone des Bruchs. Auch ist durch neuere Arbeiten nachgewiesen worden, daß die Einheilung homoio- und hetero-plastischer Transplantate der Haut nicht erfolgt, weil sie als Antigene wirken und Antikörper bilden. Durch diese Reaktionen wird das Transplantat zum Absterben gebracht (Gohrband [2]).

Bezüglich der Dosierung tappen wir noch ganz im Dunkeln. Wir können nur sagen, die Gewebsmengen, die wir verwenden, liegen jenseits des biologischen Schwellenwertes, sie sind wirksam. Eine Gegenüberstellung der Wirksamkeit von Frisch- und Trockenzellen, ein Vergleich der Ergebnisse der einzelnen Therapeuten untereinander ist aber solange nicht möglich, als wir die Ausgangsgewebsmengen nicht kennen und exakt festlegen können. Vielleicht sind die von uns verwandten Gewebsdosen zu hoch und es genügen wesentlich kleinere Mengen, vielleicht gilt auch hier das Gesetz, kleine Dosen nützen, große Mengen schaden? Ich halte es für die wichtigste Aufgabe der Zukunft, einen einwandfreien biologischen Test zur Fixierung einer wirksamen biologischen Einheit zu schaffen, also die Frischzelleneinheit (pro Organ) festzulegen, dann erst können wir uns miteinander über unsere Ergebnisse unterhalten.

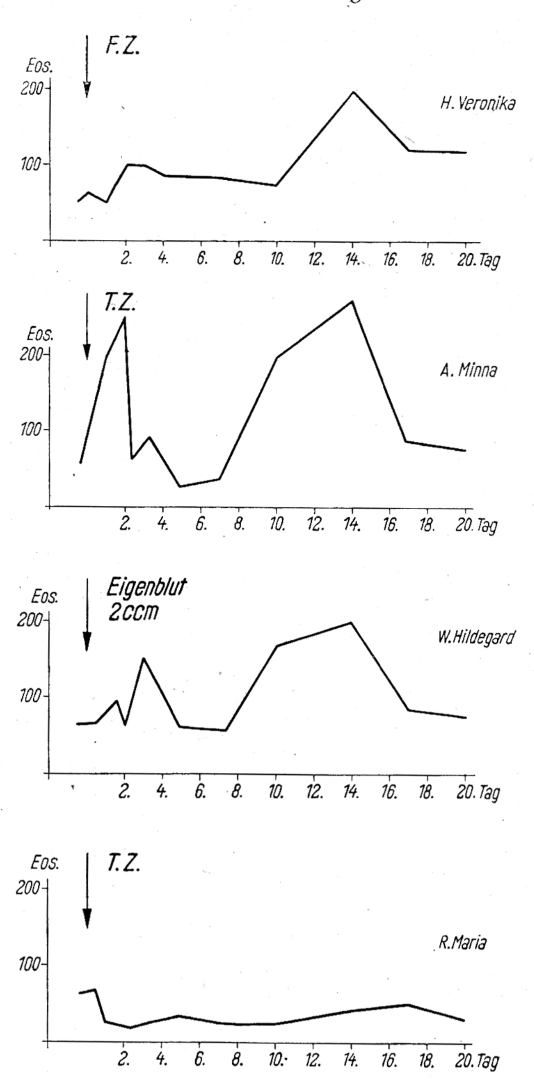


Abb. 1: Bewegungsablauf der Eosinophilen nach Frisch- und Trockenzellen

Die Frage, die heute am häufigsten gestellt wird, ist die der spezifischen Wirkung der Therapie. Das würde also heißen, mit Leberzellen heilt man die Leber, mit Herzgewebe das kranke Herz. Der Schulmedizin, die die Zellulartherapie ohne eigene Erfahrungen erheblich attackiert, ist dieses Prinzip durchaus geläufig. Man behandelt Lebererkrankungen mit Prohepar, das kranke Herz mit embryonalem Herzextrakt Corhormon und die kranke Magenschleimhaut mit Robadin, embryonaler Magenschleimhaut, man nennt das zwar nicht spezifisch, um sich nicht festzulegen, aber es ist doch wohl so gemeint. Prohepar hat auch offenbar bei der toxischen Diphtherie allgemeine günstige Stoffwechselwirkungen, die sich aufs Herz günstig auswirken sollen, also über die Leber hinausgehen. Damit wäre schon das Prinzip der spezifischen Wirkung durchbrochen (Rietschel [3]).

Mit Sicherheit spezifisch sind natürlich die in den injizierten Gewebsmengen enthaltenen Hormone, deren Wirkung aber nur einige Tage, höchstens 2 Wochen andauert. Graber hat in 1½ Jahre alten Trockenzellen von Placentagewebe mittels des Krötentestes mit Sicherheit die Anwesenheit von Hormonen biologisch nachweisen können. Aber es geht um die Frage, ob ein injiziertes Gewebe spezifisch das korrespondierende Organ zur Neubildung anregt. Die experimentellen Unterlagen sprechen dafür, klinisch konnte der sichere Nachweis von uns nicht erbracht werden. Folgende Beobachtungen legen eine spezifische Regeneration nahe. Nach Injektion von Nebennierenrinde kommt es nach Wochen zum Aufsprießen von Haaren und zur Braunfärbung der Haut an verschiedenen Stellen des Körpers. In 2 Fällen war das bei jungen Mädchen sehr peinlich. Das durch Injektion von Hypothalamuszellen in Gang gebrachte Wachstum bei bestimmten Formen des Zwergwuchses erinnert an die Implantationserfolge mit Hypophysen bei Magersucht. Offenbar sind es ganz bestimmte chemische Stoffe, vielleicht hormonaler Natur und in diesem Sinne spezifische Elemente, die für das neu einsetzende Wachstum verantwortlich sind und damit im Sinne von Fischl (zit. nach Graber [4]) als formative Reizstoffe aufzufassen wären. Aber eine solche Deutung wäre nicht gleichbedeutend mit Zellneubildung! Zwei Fälle von Tetanie, deren Anfälle nach Epithelkörperchen schwanden, sprechen im gleichen Sinne. Ein Myxödem erholte sich sehr gut, wir hätten geschworen, nun einen besseren Grundumsatz zu finden, er war und blieb minus 18%. Wir können nicht erklären, was da vor sich gegangen ist.

Voraussetzung für eine spezifische Regeneration ist die Regenerationsmöglichkeit eines erkrankten Organs. Diese ist sicher nicht immer gegeben. Wie soll eine Leber bei Lebercirrhose, eine Niere bei chronischer Nephritis, eine Nebenniere bei Addison regenerieren? Wir wissen, daß der Organismus von sich aus alle Kräfte einsetzt, ein geschwächtes oder krankes Organ zur Neubildung anzutreiben, wir sehen ja, wie ein Hund mit gesunder, operativ verkleinerter Leber in verhältnismäßig kurzer Zeit seine Leber regeneriert, sie wird dabei sogar größer, als zuvor. Auch kennen wir diesen Vorgang bei der Callusbildung. Es werden ja täglich Zellen zerstört und neu gebildet, im Grunde ist also Regeneration ein alltäglicher Vorgang, es könnte sich also höchstens um eine Steigerung handeln. In einer Vielzahl von Fällen haben wir uns vergeblich bemüht, einen spezifischen Regenerationseffekt zu erweisen. Eine Perniciosa haben wir ohne andere blutbildende Medikamente und Transfusionen mehrere Wochen nach der FZT beobachtet, ohne daß es zu einem Anstieg der Blutwerte und der Reticulocyten kam. Vielleicht war die Beobachtungszeit von 5 Wochen zu kurz? Aber auch bei anderen Krankheitsbildern ist uns der wirkliche Beweis einer spezifischen Neubildung eines Gewebes nicht gelungen. Ich weiß auch vorläufig nicht, wie man einen solchen Beweis wirklich exakt liefern soll. Die allgemeine Erholung, die Revitalisierung allein ist der entscheidende Faktor in den Fällen, die erfolgreich waren.

Wir müssen also vorläufig die Frage einer spezifischen Organneubildung offen lassen und solange wir das nicht sicher wissen, werden wir bei der Organwahl im allgemeinen so verfahren, das Organgewebe zu verabreichen, das als krank oder geschwächt erkannt wurde. Auf jeden Fall werden damit dem Organismus die spezifischen Hormone und anderen spezifischen Gewebsstoffe, die als Stoffwechselinduktoren für bestimmte Vorgänge, wie Wachstumsanregung in Frage kommen könnten, zugeführt. Manche Gewebe wirken dabei biologisch besonders intensiv, z. B. Placenta und Leber, andere wiederum weniger oder vielleicht gar nicht. Nur darum ist das Arbeiten mit einem Organ allein so wichtig, um diese Unterschiede herauszubekommen, obwohl Niehans im Prinzip sicher recht hat, wenn er seine besten Erfolge in der Kombination mehrerer, und zwar ganz bestimmter Organgewebe registriert. Ich selbst habe mir meine eigene Meinung über die sogenannte spezifisch-unspezifische Wirkung gebildet und folge dabei Gedankengängen von Kasakow [5]. Offenbar gibt es bei jeder Krankheit bestimmte Gewebe, die vertragen werden und gut ansprechen, andere wiederum nicht. Die eigentliche Aufgabe der Zukunft scheint mir darin zu bestehen, diese Gesetze zu erforschen und nachzuweisen, bei welchen Leiden gewisse Gewebe kontraindiziert sind und welche sich als besonders nützlich erweisen. Wollte man einer rein unspezifischen Wirkung das Wort reden, so würde ja ein einziges Organgewebe, z. B. Placenta, genügen, um alle Wirkungen der Zellulartherapie herbeizuführen. Sicher ist Placenta ein außerordentlich wirksames Gewebe, mit dem man allein sehr viel erreichen kann. Der Franzose Razemon hat beispielsweise als erster Placentagewebe in von Tuberkelbazillen gereinigte Cavernen injiziert und diese zur Ausheilung gebracht (zit. nach Meier [6]). Aus der Chirurgischen Univ.-Klinik Zürich wurde über eindrucksvolle Erfolge mit dem Placentaextrakt Biostimulin Berna bei Ulcera cruris usw. berichtet (Artquint u. Hauser [7]). Die Zahl der Arbeiten über die Wirkungen von Placentaextrakt in der verschiedensten Anwendungsform ist außerordentlich groß. Wenn alle Wirkungen der eingegebenen Gewebe, von Hormonwirkungen abgesehen, gleich wären, dann wäre der klinische Erfolg bei Kombination verschiedener Gewebe lediglich ein Summationseffekt. Das können wir uns nicht vorstellen, obwohl die Gleichförmigkeit der Erfolge bei verschiedenen Krankheiten an solche Möglichkeiten denken läßt.

Es ist zuzugeben, daß der wirkliche Wert von Statistiken oft begrenzt ist. Das gilt in besonderem Maße für unsere eigenen Untersuchungen, einmal, weil die Zahl der Untersuchungen noch zu gering ist, zum anderen aber vor allem deshalb, weil der Wertung eines sogenannten Erfolges in den einzelnen Fällen oft ganz verschiedene Beobachtungen zugrunde gelegt wurden, abgesehen von rein quantitativen Erfolgsunterschieden, die statistisch praktisch kaum zu erfassen sind. Trotz allem kann man wohl sagen, daß die biologische Wirkung der Trockenzellen derjenigen der Frischzellen kaum nachsteht, obwohl wir den Eindruck haben, als wenn quantitative Unterschiede zugunsten der Frischzellen bestehen. Aber wir wissen ja nicht, mit welchen Gewebsmengen wir arbeiten. In einer sehr bemerkenswerten Arbeit hat Säker [8] auf die Frage Frischzellen-Autolysate hingewiesen. Sowohl die Therapie mit Frischzellen, als auch die mit Trockengewebe ist eine Gewebstherapie, wobei die Frage, ob die injizierten Zellen lebend oder tot sind, im Grunde nichts zu bedeuten hat, denn das injizierte Gewebe wird in jedem Fall autolytisch abgebaut. Die technische Vervollkommnung der Gefriertrock-

nung ist zudem heute soweit fortgeschritten, daß Gewebe und Bakterien praktisch 100%ig ihre biologischen Eigenschaften einschließlich der Fermentprozesse behalten. Nach dem Wiederauftauen von Bakterien sind diese voll lebens- und vermehrungsfähig. Auf Grund der Arbeiten vieler Autoren, besonders Neumann [9] im deutschen und Flosdorf [10] im amerikanischen Schrifttum kennen wir die optimalen Bedingungen hinsichtlich Temperatur und Wasserentzug für die Gewebstrocknung recht genau und vermögen damit lebende Substanz nach dem Wiederauftauen, auch nach Jahren am Leben zu erhalten. Wir haben also keinen ersichtlichen Grund, ehe das Gegenteil bewiesen ist, an der Wirkungsgleichheit von Frisch- und Trockenzellen zu zweifeln, vorausgesetzt, daß gleiche Gewebsmengen, bezogen auf Trockensubstanz, verwendet werden.

Von verschiedenen Seiten ist behauptet worden, die Niehanssche Therapie sei nichts anderes als eine besondere Form der Reizkörpertherapie. Davon kann gar keine Rede sein. Kasakow [5] stellt in seiner gründlichen Arbeit ganz deutlich die biologischen Verschiedenheiten der Reizkörper- und Autolysattherapie heraus und kommt für beide Formen zu bemerkenswerten Unterschieden. Bei der unspezifischen Eiweißtherapie kommt es meist zu stürmischen Reaktionen mit Fieber und Veränderungen im Blutbild, die ebenso rasch wieder abklingen, die Lysat- oder Gewebstherapie zeigt diese Reaktionen ganz gering oder gar nicht. Auch die Gewebe und Autolysate enthalten Proteine in wechselnden Mengen, die gewisse unspezifische Reaktionen im Sinne der Reizkörperwirkung auslösen, viel wichtiger sind die dabei auftretenden Antigen-Antikörperreaktionen, die auch den Gewebsproteinen zuzuschreiben sind. Die eigentliche Wirkung der Gewebstherapie beruht auf ganz anderen Stoffen, die wahrscheinlich mit Eiweiß nichts zu tun haben (siehe auch Filatow), vielleicht spielen Mucopolysaccharide, Lipoproteine oder Lipoide eine Rolle.

Es gibt nun eine ganze Reihe von Gewebstherapien, die zum Teil älter als die Niehanssche Frischzellentherapie sind, ich erinnere beispielsweise an Filatow (zit. nach Schmaus [11]). Unzählige Autoren, vor allem Russen, aber auch Franzosen u. a. haben sich mit dieser Behandlungsweise beschäftigt, im allgemeinen sind die Beobachtungen von Filatow bestätigt worden. Manche Autoren sprechen deshalb mit Recht nur von Gewebstherapie ganz allgemein und glauben, daß diesen Methoden ein gemeinsames Wirkungsprinzip zugrunde liege. Das liegt um so näher, als die klinischen Ergebnisse der Russen, besonders Pawlenko [12], Krabowski [13] und Dobrodejew (zit. bei Brshosowski [14]) den unserigen sehr ähnlich sind, wobei diese Autoren über weit größere Erfahrungen verfügen und teilweise Tausende von klinischen Beobachtungen ihren Behauptungen zugrunde gelegt haben. So hat Dobrodejew über 6000 klinische Fälle berichtet und bemißt auf Grund seiner Erfahrungen die Zahl der Besserungen und Heilerfolge auf 56—62% (unsere Zahlen 59,9%). Filatow erhitzt seine Gewebe bis auf 120 Grad im Autoklaven und erzielt damit ähnliche klinische Wirkungen wie die Zellulartherapie. Hitze schadet also diesen Substanzen ebensowenig wie Kälte, nachdem Altschul und Fedor [15] vor kurzem nachgewiesen haben, daß Extrakte von Hühnerembryonen zur Förderung des Wachstums von Kulturen, nach Kälteeinfluß sogar noch aktiver gemacht werden können (siehe auch Filatow). Wahrscheinlich würde man auch Frischzellenmaterial bei kühler Temperatur um 4 Grad über Tage aufbewahren können, ohne daß dabei eine Wirkungseinbuße entstehen würde, vorausgesetzt, daß der Zellulartherapie das gleiche oder ähnliche Wirkungsprinzip zugrunde liegt, wie der Behandlungsmethode nach Filatow. Man hat eine ganze Armee von Substanzen für diese biologischen Wirkungen verantwortlich machen wollen, Hormone, Nikotinsäure, Zimtsäure, woran Filatow gedacht hat, Traumatinsäure, als Wundhormon bekannter Formel aus verletzten grünen Bohnenrippen gewonnen, Isoölsäure aus dem Lebertran mit der gleichen Formel wie Traumatinsäure, Stoffe aus Aloe, womit man ähnliche, aber quantitativ geringere biologische Wirkungen entfalten konnte (Freytag [16]).

Wichtig scheint nur das Prinzip der Wundentstehung zu sein. Die Wunde selbst, oder besser ihre Stoffe bewirken die Heilung. Darum nur frischen wir die Wundränder der Haut an, wenn die Heilung steht, darum bildet ein komplizierter Bruch oft besser Callus als ein einfacher, glatter, darum zerkleinern wir bei der Zellulartherapie embryonales Gewebe und gewinnen spezifische Wundstoffe. Haberland [17] konnte nachweisen, daß Pflanzen, die an einer Stelle abgeschnitten waren, ihr Regenerationswachstum einstellten, wenn die Wundstoffe an der Wundfläche täglich entfernt wurden. Von Hammerschmid [18] wurde jüngst sogar ein heilsamer Einfluß der Extrakte von tierischen Wundgranulationsgeweben auf das Krebswachstum im Sinne eines Stillstandes nachgewiesen. Für jede Form der Gewebstherapie scheint also das allgemeine Prinzip der Wundhormone, der Gewebsstoffe, der biogenen Stimulatoren, wie Filatow (Schmaus [11], Freytag [16]) gesagt hat, zu gelten, ohne daß wir Zahl und Art dieser Stoffe heute schon kennen.

Der Nutzen der Zellulartherapie scheint uns unbestritten, sie ist eine Therapie unter vielen möglichen. Die Methode hat aber auch gewisse Gefahren, die man kennen muß, um sie zu vermeiden. Ich nenne 5 Gefahrenpunkte, die Infektion bei Verwendung von Frischmaterial, die falsche Organwahl, die Verwendung der Methode bei Krankheiten, wo sie schaden kann, die Allergie und das Belastungsstadium. Beim Arbeiten mit Frischzellen müssen Untersuchungen bakteriologischer und serologischer Art des Muttertieres der Anwendung der fötalen Zellen vorausgehen. Bei Verwendung von Kalbsföten ist besonders die Infektion mit Bangbazillen zu fürchten. Wenn bisher nichts vorgekommen ist, so ist das erfreulich. Es gibt aber etwa 10mal soviele stille Bangträger, insbesondere bei Tierärzten und Melkern, als Erkrankungsfälle. Wir müssen exakt vorher untersuchen und haben das immer betont (Rietschel [19]). Bei Verwendung anderer tierischer Gewebe muß man mehr an andere Infekte denken. Aus einer benachbarten Stadt kenne ich einen Fall von Leptospira grippo-typhosa Infektion im Anschluß an eine Frischzellenbehandlung. Mit den Trockenzellen sind wir in dieser Hinsicht gut daran. Die falsche Organwahl erfolgt manchmal durch verkehrte Interpretation eines positiven Abderhalden. Hypophyse und Hypothalamus, ebenso Nebenniere reagieren aus bekannten Gründen oftmals mit und dürfen

nicht ohne weiteres in jedem Fall verwendet werden. Welche Krankheiten wir ausschließen müssen, wissen wir noch nicht genau, sicherlich aber die Angina pectoris, aus Gründen, die ich gleich sagen werde. Ich selbst verzichte auf die Methode bei akuten Infekten, bei allen schweren chronischen Erkrankungen, beim jugendlichen Diabetes, beim Carcinom, weil wir nichts sicher Positives bisher gesehen haben. Multiple Sklerose ist umstritten, das ist alles Neuland. Die Akten scheinen mir über den Diabetes noch nicht geschlossen zu sein. Die Allergie ist ein wichtiger Faktor. Wir glauben, daß jene Todesfälle, wovon ich einige kenne, meist um den 11. bis 14. Tag plötzlich eintretend, als Antigen-Antikörperreaktionen zu deuten sind. Aber eine ganz andere Seite der Allergie interessiert noch, die Frage der später möglichen allergisch bedingten Organschäden, besonders an den Gefäßen, in Parallele zu den Arzneimittelallergien. Diese Frage muß unbedingt experimentell bearbeitet werden. Diese eben erwähnten Todesfälle fallen in das von uns so benannte Belastungsstadium der ersten 2—3 Wochen im Sinne eines echten Stress (Rietschel [20]). Die Proteine der einverleibten Gewebe sind es, die die Allergie auslösen und sie scheinen auch für die Nebenerscheinungen, wie Fieber, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Kopfschmerzen und die wenn auch seltenen tödlichen Zwischenfälle verantwortlich zu sein.

III.

Von einer wirklichen Deutung der Zellulartherapie sind wir noch meilenweit entfernt. Alles, was ich gesagt habe, beruht auf einigen Erfahrungen, versucht lediglich aus gewissen Parallelen vorsichtig Fäden zu knüpfen und Möglichkeiten der Wirkungsweise aufzuzeigen. Auch müssen wir die klinischen Wirkungen, die ja nichts erklären, sondern lediglich Endzustände von Geschehnissen anzeigen, von den eigentlichen biologischen Vorgängen unterscheiden und hier beginnt erst das wirklich interessante naturwissenschaftliche Problem. Kasakow [5] hat auf Grund eingehender experimenteller Studien bereits 1936 die Autolysate, also die Gewebsstoffe als höchst aktive Substanzen gekennzeichnet. Er hat nachgewiesen, daß unter ihrer Einwirkung die Oxydationsprozesse ansteigen (Messung der N_2 Bilanz), daß Vergiftungen gemildert werden, der Dispersitätsgrad der kolloidalen Systeme bedeutend geändert wird und daß ihnen plastische Funktionen im Sinne der Regeneration und Revitalisierung zukommen. Diese Feststellungen decken sich mit unseren Beobachtungen und erklären vielleicht besser die oft erstaunlichen Diuresen durch Änderungen im kolloidalen System (Hyaluronidase-Hyaluronsäure) als die Deutung der Wasserausschwemmungen auf dem Wege über Antigen-Antikörperreaktionen. Vielleicht sind es Antigen-Antikörperreaktionen im kolloidalen System?

Wenn durch Gewebstherapie Vergiftungen angegangen werden können, erwächst für die Zukunft die Möglichkeit der Bekämpfung chronischer Infektionen, wenn unsere Arzneimittel versagen. Im Falle einer chronischen Osteomyelitis konnte durch eine Frischzellenbehandlung nach Jahren vergeblicher Behandlung ein Sistieren der Eiterung mit Abheilung des Fistelganges am Oberschenkelkopf erreicht werden. Das erinnert an Erfolge früherer Zeit mit der Reizkörpertherapie mit dem Olobinthinabscess bei chronischen Infekten. Immer geht es dabei um die Kräftigung des gesamten Organismus, um die allgemeine Erholung, die Revitalisierung, wie wir sie an Hunderten von Kranken gesehen haben. Aus dem alten Körper wird wenigstens für begrenzte Zeit ein scheinbar junger Organismus. Nichts anderes vermag die Erholung in den Ferien. *Es werden unter der FZT keine bestimmten Krankheiten geheilt, sondern Stoffwechselvorgänge stimuliert und die Zellregeneration angeregt, dabei können unter Umständen gewisse Krankheiten verschwinden, wie z. B. ein Ekzem bei der Neubildung von Haut.*

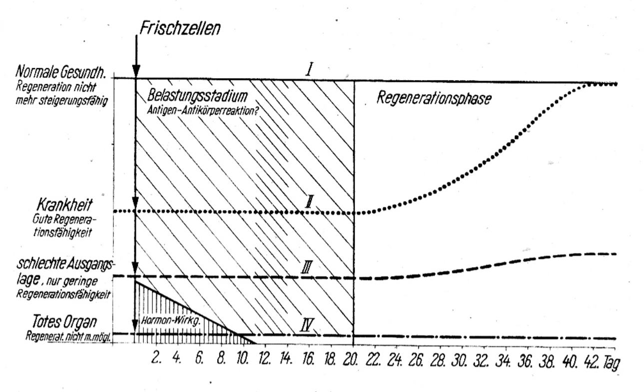
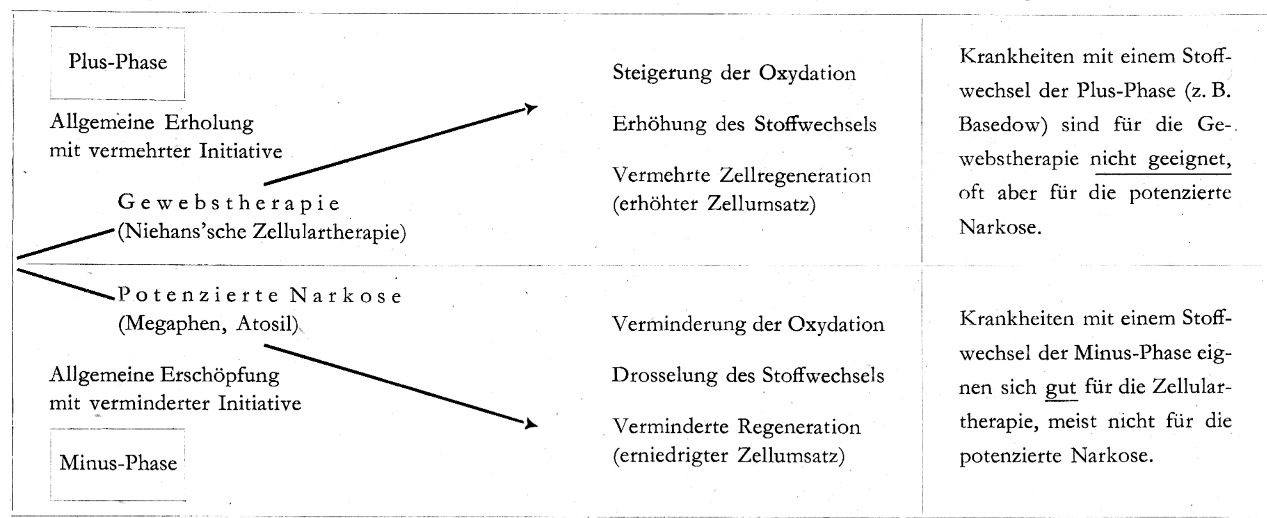


Abb. 2

Diesen Gewebserneuerungsprozessen gehen zeitlich andere Wirkungen voraus, die Diuresen, die schädlichen Nebenwirkungen, die Hormoneffekte, wobei wir auch Wiedererscheinen der Regel, in einem Fall dreimal in 7 Wochen, erlebt haben. Diese Hormoneffekte sind spezifischer Natur, dauern aber nur kurz. Ein ganz gesunder Körper spricht auf die Therapie nicht an, bei ihm vermag eine solche Behandlungsweise nicht mehr anzuregen, als er selbst zu tun in der Lage ist. Das Umgekehrte ist der völlig erschöpfte, der schwerkranke Organismus, ohne die Fähigkeit der Regeneration, dazwischen liegt das Gebiet aller Stufen an Besserungsmöglichkeiten.

Eine Therapie mit nur Erfolgen gibt es nicht, auch wenn sie noch so viel leistet. Das ist schon deshalb nicht möglich, weil Art der Krankheit und Ausgangslage eines Organismus bestimmen, ob die Zellular-Therapie Erfolg haben kann oder nicht. Wir wissen nicht, woran es liegt, daß die Methode einmal wirkt, und ein andermal versagt. Die Erfolge der Methode werden sicher zuweilen überschätzt und überwertet. Krankheitsbilder mit vermehrtem Stoffwechsel oder solche, bei denen eine zusätzliche Anfachung des Stoffwechsels schaden könnte, sind von der Behandlung auszuschließen. Darum entfallen Thyreotoxikosen und gewisse Formen der vegetativen Neurosen, die besser mit dämpfenden Mitteln angegangen werden, darum soll die Angina pectoris und erst recht der Infarkt ausgeschlossen bleiben, darum verlöschen schwere Lebercirrhosen und weit vorgeschrittene Carcinomfälle unter der Gewebstherapie oft viel schneller, als ohne diese. In diesem Sinne ist die Gewebstherapie das umgekehrte Prinzip des künstlichen Winterschlafs, der potenzierten Narkose. Alles, was wir damit bessern und heilen, scheint für die Zellulartherapie nicht geeignet zu sein. Vielleicht gibt es Krankheitszustände, die nach beiden Prinzipien, dem der Antreibung des Stoffwechsels und dem der Bremsung behandelt werden können. Ich denke hierbei in erster Linie an das Ulcus ventriculi und duodeni, an die Gastritis, an vegetative Neurosen usw.

Tabelle 11: Möglichkeiten der Beeinflussung des Stoffwechsels, der Oxydation und der Regeneration



Das entspricht dem Prinzip der Reizung und Hemmung der Arzneimitteltherapie. Wenn es uns aber gelingt, mit Arzneimitteln oft gezielte örtlich begrenzte Reizungen zu erzielen, so vermag die Zellulartherapie in erster Linie allgemeine Stoffwechselanregungen herbeizuführen. Schon deshalb schließen beide einander nicht aus, sondern ergänzen sich aufs Beste. Die Gewebstherapie heilt das Allgemeine, die Arzneimittel das Spezielle! Auch lehrt die Erfahrung, daß man bei Anwendung der FZT genau wie bei Filatow mit kleineren Arzneidosen als sonst üblich zum Ziel kommt. Ein Medikament, das örtlich heilend als spezifisches Arzneimittel und gleichzeitig allgemein roborierend auf den ganzen Organismus wirkt, scheint mir das Neoteben zu sein.

Tabelle 12

	Arzneimitteltherapie	Gewebstherapie
Krankheit	heilt bestimmte Kr.	wirkt allgemein
Zeit	wirkt meist schnell	wirkt langsam
Ort der Wirkung	oft örtlich begrenzt	allgemein regenerations- u. stoffwechselfördernd
Dosierung	pharmakologisch klar	unbekannt (rein empirisch)
Allergie	zuweilen nach gehäuften Dosen	meist schon nach einer Dosis (klinische Bedeutung unbek.)
Häufigkeit der Anwendung	meist mehrere	meist eine Injektion
Dauer d. Wirkung	meist kurz	über lange Zeit, oft mächtig wirksam
Pharmakologie	meist chemisch und pharmakol. klar definierte Substanz	chemisch u. pharmakol. unbek. Stoffe keine Eiweißsubstanz
	Neoteben	

Pharmakologie und klinische Therapie mögen Wegweiser für die weitere Forschung der FZT sein, ihre Grundlagen müssen in der Zukunft erarbeitet werden. Es gibt Frischzellentherapeuten, die diese Notwendigkeit nicht sehen und erkennen wollen, sie werden, ohne es zu wollen, zu Fanatikern. Ein exakt durchgearbeiteter Fall ist mehr wert, als 100 allgemeine Beobachtungen, die im Grunde nur wenig oder gar nichts nützen. Auch gibt es keine Indikation für die Methode aus merkantilen Gründen. Es soll aber bewußt an dieser Stelle klar gesagt sein, wie groß das Verdienst jener, vor allem praktischen Ärzte ist, die Methode überhaupt ausprobiert zu haben. Auch gibt es gewisse Kreise der Schulmedizin, die alles ablehnen, mit der Bemerkung, an der Niehans-Methode sei doch nichts dran. In diesem Punkt habe ich gar keine Sorge, die Methode wird nicht untergehen, sie steht erst am Anfang. Die geniale Idee dazu gab uns Dr. Paul Niehans.

Literatur

[1] Kuhn W. und Knüchel F.: Zschr. f. d. gesamte experim. Medizin *123*, 351, 1954.
[2] Gohrbandt E.: Zentr. Bl. f. Chirurgie 1954, 71. Tagung d. Deutsch. Ges. f. Chirurg. in München.
[3] Rietschel H. G.: Med. Klinik *9*, 317, 1954.
[4] Graber H.: Virchow's Archiv f. Pathol. Anatomie u. Physiol. u. f. Klin. Medizin *303*, 557, 1954.
[5] Kasakow: Arch. exper. Path. u. Pharmak., Leipzig, *80*, 482, 1936.
[6] Meier H.: Mitteilung v. d. Deutsch. Ges. f. Tbc. 1, 1954.
[7] Artquint A. u. Hauser A.: Schweiz. Med. Wschr. 648, 1954.
[8] Säker G.: Münchener Med. Wschr. 737, 1954.
[9] Neumann Karl-Heinz: „Musterschmidt" Wissensch. Verlag Göttingen (Grundriß der Gefriertrocknung) 152.
[10] Flosdorf Earl W.: Freeze-Dryring (Dryring by Sublimation) 1949, Reinhold Publishing Corporation.
[11] Schmauss A. K.: Chirurgie (allg. Fortschr. der Med.) *72*, 7/8, 1954.
[12] Pawlenko S. M.: Aus dem 1. Moskauer Med. Institut, Sowjetmedizin, *17*, 8, 8—13.
[13] Krabowski N. I.: Sowjetmedizin *17*, 8, 3—8, 1953.
[14] Brshosowski A. G.: Sowjetmedizin 8, 14, 1953.
[15] Altschul R. und Fedor S.: Schweiz. Med. Wschr. 11, 1954.
[16] Freytag A.: Pharmazie *8*, 508, 1953.
[17] Haberland G.: (zit. nach v. Gaza) Arch. f. klin. Chirurg. *121*, 378.
[18] Hammerschmidt Josef: Münch. Med. Wschr. 1049, 1953.
[19] Rietschel H. G.: Dtsch. Med. Wschr., im Druck.
[20] Rietschel H. G.: Med. Klin. 1359, 1954.

Anschrift des Verfassers:
Kreis- und Stadtkrankenhaus, Herford

Die Weiterentwicklung der Zellulartherapie

Von Dr. med. K. THEURER, Stuttgart

Die Untersuchungen von Bauer (Erlangen) und Pischinger (Graz) haben bewiesen, daß heteroplastische Transplantate auch in zerkleinerter Form im Organismus Fremdkörper sind. Sie gehen, lange bevor die eigentliche therapeutische Wirkung zustande kommt, zugrunde. Für die Benennung dieser Therapie ist deshalb nur die Zustandsform maßgeblich, in der die Zellen zur Wirkung kommen. Man kann also bestenfalls von Zellenanwendung durch Organfragmente, nicht aber von Zellentherapie sprechen oder man muß den Namen auf den Ort der Wirkung beziehen.

Über „Entwicklung und Wesen der sogenannten Zellulartherapie" habe ich in „Ärztliche Praxis" Nr. VI, 42, 1954 berichtet. Es steht heute fest, daß ein über längere Zeit hinweg bestehender Mechanismus für die Wirkung verantwortlich zu machen ist. Demgegenüber spielt ein vorwiegend auf Substitutionsbasis begründeter Effekt von Wirkstoffen bei nur einmaliger Einspritzung eine untergeordnete Rolle. Man kann darauf gewisse Sofort- und Frühreaktionen zurückführen, doch nicht die eigentliche therapeutische Wirkung, da diese oft erst nach Wochen und Monaten eintritt.

Auf Grund solcher Überlegungen kam ich 1950 zur Annahme eines immunbiologischen Wirkungsmechanismus. Diesen habe ich dann ein Jahr später veröffentlicht, nachdem wir mit neuartigen Präparaten, die von diesen Vorstellungen her entwickelt waren, günstige Erfahrungen gesammelt hatten.

Ich möchte an dieser Stelle den Herren Kuhn und Knüchel danken, die, meinen Anregungen folgend, inzwischen mit der Kollodium-Partikel-Reaktion diesen spezifischen Mechanismus bestätigen konnten. Wir wissen heute, daß nicht die intakten Zellen die Bildung von Antikörpern auslösen, sondern die daraus freiwerdenden Substanzen in Form der verschiedenartigen Bausteine des Protoplasmas und des Zellkerns. Sowohl bei der Therapie mit Frisch-, als auch mit Trockenzellen wird aber die Zellsubstanz durch Nekrobiose und Autolyse verändert. Sie kann also nicht mehr die Bildung von Autoantikörpern anregen, die gegen homologe Zellbestandteile in körpereigenen Organen gerichtet sind. Deshalb wirken implantierte Organfragmente mit intakten Zellen biologisch als unspezifische Reizkörper. Die spezifische Komponente liegt hingegen in den *mitinjizierten Zelltrümmern*. Diese entstehen bei der mechanischen Zerkleinerung des Organgewebes. Sie sind nicht denaturiert, jedoch aber nur in geringen Mengen vorhanden. Dies ist wohl die Erklärung dafür, daß man gegenüber Präparaten mit aufgeschlossener Organsubstanz hier eine vielfach größere Injektionsmenge benötigt. Bei der Anwendung von Präparaten aus Nebenniere kann dies zu bedrohlichen Schockzuständen, infolge der darin enthaltenen Mengen von Adrenalin, führen. Ein durch die Injektion bedingter „stress" wirkt als Verstärkung. Hinzu kommt, daß die so veränderte Zellsubstanz wohl zum Teil toxisch ist. Dadurch wird eine Reizwirkung verursacht, so daß der Patient mehrere Tage strenge Bettruhe einhalten muß. Trotzdem entstehen aber lokale Infiltrationen. Für etwaige Komplikationen trägt auch bei Industriepräparaten zunächst immer der behandelnde Arzt die Verantwortung.

Wie ließ sich nun aber die Zellulartherapie weiter entwickeln und verbessern?

Bezüglich der allgemeinen und lokalen Verträglichkeit, wie auch einer intensiveren therapeutischen Wirkung, mußte eine Therapie mit kleinen Mengen von weitgehend aufgeschlossener, nicht denaturierter Organsubstanz einer Therapie mit morphologisch intakten Geweben überlegen sein. Dies beweisen auch die experimentellen Untersuchungen von Lettré (siehe i. d. Heft S. 152). Um vom Schlachthaus unabhängig zu werden, war es nötig, die Organantigene zu konservieren. Die beste Form dazu schien die Gefriertrocknung. Jeder Zusatz von Konservierungsmitteln führt nämlich zu einer Wirkungseinbuße, weil dadurch Eiweiß gefällt bzw. denaturiert wird.

Und nun ein ganz wesentlicher Punkt: Die Sterilität. Auf Grund von bakteriologischen Untersuchungen des von frisch geschlachteten Tieren unter Beachtung aller aseptischen Kautelen entnommenen Organgewebes ist es erwiesen, daß sich ohne zusätzliche Sterilisierung keine einwandfreien Präparate herstellen lassen. Auch bei gefriergetrockneten Präparaten besteht die Gefahr, daß in den Organzellen Krankheitserreger eingeschlossen sein können, die dann in ihrem optimalen Milieu mitimplantiert werden. Bekanntlich wirkt ja die Tiefkühlung wie auch die Trocknung nicht sterilisierend. Bennhold hat inzwischen auf diese Dinge hingewiesen. Es bedeutet demnach also auch für die Sterilisierung einen Vorteil, wenn die Zellsubstanz aufgeschlossen ist. Man kann jedoch nur solche Sterilisationsmittel bzw. -methoden anwenden, die ebenfalls kein Eiweiß fällen oder denaturieren.

Immunbiologisch wirken Bestandteile von Organzellen nur schwach antigen. Diese Reaktionen sind bei auto- oder homoioplastischen Geweben noch geringer ausgeprägt als bei heteroplastischen Geweben. Man kann sie aber verstärken, wenn man die Antigenstrukturen leicht verändert. Für den spezifischen therapeutischen Effekt muß jedoch eine Art „immunbiologische Gruppenreaktion" mit den körpereigenen Zellen erhalten bleiben. Dies läßt sich mittels gesteuerter, geringgradiger Autolyse oder Hydrolyse des Organsubstrates erreichen. Es bestehen also Anklänge an die Gewebetherapie nach Filatow, ohne daß hier jedoch die Organgewebe so weitgehend denaturiert werden dürfen. Insbesondere müssen auch die thermolabilen Komponenten erhalten bleiben.

Eine Steigerung der antigenen Wirkung kann auch durch Mitverwendung von Bakterien- oder Pflanzenantigenen erzielt werden. Hierauf beruht bei infektiösen Organerkrankungen mit Gewebszerfall die Bildung von Auto-Antikörpern.

Wie steht es aber nun mit der von Rietschel geforderten Standardisierung der Dosierung? Es ist bekannt, daß die immunbiologischen Fähigkeiten individuell verschieden sind. So gibt es gute bis schlechte Antikörperbildner. Durch Verwendung „unspezifischer Schlep-

---

Als Vortrag auf der Deutschen Therapiewoche 1954 in Karlsruhe am 3. Kongreßtag unter dem Präsidium von Herrn Prof. Dr. Uhlenbruck, Köln, gehalten.

perantigene“ in Speziallösungsmitteln bestand also die Möglichkeit einer Dosierung des immunbiologischen Reizes und damit der Antikörperbildung. Dieser Effekt ist weniger von der Menge des verwendeten Antigens abhängig, als von seiner Qualität. Er läßt sich durch eine Art Depot-Immunisierung mit resorptionsverzögernden Substanzen noch weiter verstärken. Auch bei sehr schlechten Antikörperbildnern, wie z. B. bei Patienten in höherem Alter, oder solchen, bei denen das immunbiologische Abwehr- bzw. Reizkörpersystem weitgehend blockiert ist, kann man damit noch etwas erreichen.

Eine Blockierung der Fähigkeit, zusätzlich neuartige Antikörper zu bilden, kann neben anderen Ursachen auch durch chronische Infektionen und durch Focuswirkungen bedingt sein. Diese führen zur Überlastung des reticulo-endothelialen Systems, in welchem die Antikörperbildung erfolgt. Seine Leistungsbreite ist nämlich begrenzt. Deshalb ist dann die Möglichkeit, zusätzlich neue Antikörperfraktionen zu bilden, eingeschränkt. Wir möchten daher vor einer Organbehandlung dringend raten Infektionsherde zu sanieren und das Mesenchym zu entlasten. Es ist aber auch möglich, daß eine Überbelastung immunbiologischer Mechanismen infolge der Bildung von Reaktionsketten über etwaige Gegen-Antikörper besteht. Dieser Mechanismus ist dann von der ursprünglichen Antigen-Wirkung unabhängig und in sich selbst autonom. Beim chronischen Gelenkrheumatismus, wie auch beim Zusammenbruch der Abwehrfunktionen bei zur Kachexie führenden Krankheiten, scheint dies der Fall zu sein. Auch hier können dann nur stärkste immunbiologische Reize durchdringen. Eine spezifische Wirkung auf den circulus vitiosus ist aber noch nicht möglich. Wohl aber kann man durch Konkurrenzwirkung durch die Bildung neuer Antikörperfraktionen den pathogenen Mechanismus zurückdrängen. Die Mengenverhältnisse der verschiedenen Antikörperfraktionen sind variabel. Sie hängen von der jeweiligen besonderen Reaktionsfähigkeit gegenüber den verschiedenen Antigenarten ab und nicht nur von der allgemeinen Abwehrlage des Organismus. Für die Zukunft zeichnen sich gerade hier ganz neuartige Entwicklungsmöglichkeiten einer abgewandelten immunbiologischen Therapie ab.

Eine Verstärkung der immunbiologischen Wirkung kann auch durch Mischung gleichartiger Organsubstanzen von verschiedenen Tierarten und Foeten erreicht werden. Kombinationen von verschiedenen Organarten machen es dann möglich, darüber hinaus noch die therapeutische Breite der Präparate zu erweitern und so die Therapie entschieden wirtschaftlicher zu gestalten. Zur Behandlung braucht man nämlich normalerweise, je nachdem welche Organe am Krankheitsgeschehen beteiligt sind, verschiedenartige Organpräparate. Von der richtigen Auswahl hängt meist der Erfolg ab. Wir müssen deshalb die individuell verschiedenen korrelativ-dynamischen Beziehungen der einzelnen Organe zueinander berücksichtigen.

Wegen der guten Verträglichkeit unserer Präparate war es möglich, diese in kleinen Dosen intra- bzw. subcutan als spezifische Reizkörper am spezifischen Ort anzuwenden. Von den Vorstellungen einer Neuraltherapie aus mußte dies ein Fortschritt sein, weil die neurale Komponente damit stärker und nachhaltiger beeinflußt wird, als bei der Injektion an einem unspezifischen Ort. Wir wissen ja, daß bei immunbiologischen Vorgängen alle drei biologischen Grundmechanismen — zellulär, humoral und neural gleichermaßen beteiligt sind. Besonders bei Rhythmusstörungen des Herzens, bei pectanginösen Zuständen und bei Asthma bronchiale sahen wir öfter sekunden-phänomen-artige Soforteffekte. Auch bei anderen Organerkrankungen, wie bei lokalen Durchblutungsstörungen und Gelenkerkrankungen hat sich diese Applikationsart als überlegen erwiesen.

Um nun nochmals zusammenzufassen, so konnten wir die Zellulartherapie auf immunbiologischer Grundlage in folgenden Punkten weiterentwickeln:

1. Durch die Aufschließung der Wirkstoffe und Antigene, sowie durch feine Zerkleinerung,
2. durch nichtdenaturierende Sterilisation und Konservierung,
3. durch gesteuerte, geringgradige Veränderung der antigenen Strukturen und durch Anwendung kleinerer Injektionsmengen,
4. durch Verwendung von „unspezifischen Schlepperantigenen“,
5. durch Depotimmunisierung mit Hilfe von resorptionsverzögernden Substanzen,
6. durch besondere Organkombinationen und
7. durch Applikation am spezifischen Ort.

Wie werden nun solche Präparate hergestellt?

Ich glaube mich hier kurz fassen zu dürfen, weil wir darauf schon in verschiedenen Veröffentlichungen hingewiesen haben. — Das Verfahren besteht darin, daß von frisch geschlachteten, tierärztlich kontrollierten, einwandfrei gesunden Tieren Organe entnommen, von unspezifischen Geweben freipräpariert und, noch bevor Autolyse eintritt, bei tiefsten Temperaturen um minus 200 ° C kältekonserviert werden. Selbstverständlich erfolgt die Entnahme und Weiterverarbeitung unter Wahrung aller aseptischen Kautelen. Es schließt sich daran die Feinmahlung in kältegehärtetem Zustand und eine besondere Art der Trocknung an. Dabei werden unter Ausschluß des Sauerstoffs der Luft durch Veränderung des Vacuums und der Temperaturen die Präparate partiellen autolytischen Vorgängen unterworfen. Innerhalb des Verfahrens wird auch eine Sterilisierung mit Kombinationen verschiedener Antibiotica durchgeführt. Diese können nach getaner Wirkung z. T. wieder inaktiviert werden. Aber auch so würden die darin enthaltenen Mengen weit unterhalb der therapeutischen Grenze liegen und bei Patienten, die dagegen überempfindlich sind, selbst bei mehrmaliger Injektion zu keinerlei Sensationen führen. Es wäre auch kein Resistentwerden von Mikroorganismen zu befürchten ... Alle Chargen müssen trotzdem vor ihrer Freigabe in einem staatlichen Institut mehrfach überprüft werden.

Bei diesem Herstellungsverfahren sind alle Gefahren einer nicht steuerbaren Denaturierung vermieden. Die Präparate werden unter Stickstoffatmosphäre in Lichtschutzampullen in Mengen von etwa 10 mg eingeschmolzen und sind als Trockenpulver jahrelang haltbar. Sie lassen sich durch normale i. m.-Kanülen injizieren, nachdem man sie unmittelbar vorher jeweils in etwa 2 ccm eines der drei Speziallösungsmittel aufgeschwemmt hat, durch die eine Dosierung des immunbiologischen Reizes möglich wird.

Um nicht pro domo zu sprechen, möchte ich auf die Veröffentlichung von Henke in der Sonderausgabe „Der Landarzt" Nr. 24 über seine therapeutischen Erfahrungen mit Vitorgan* hinweisen.

Und nun noch etwas über immunbiologische Reaktionsarten, die für die praktische Anwendung wichtig sein können. Wir erklären uns den durch diese Präparate ausgelösten regenerativen Reiz als partielles Trauma. Dieses besteht in der Blockierung von funktionell wichtigen Zellbestaindteilen durch eine Antigen-Antikörperreaktion. Der Ersatz geschieht nicht durch Substitution von außen, sondern durch *Auto- bzw. Biosynthese* in den geschädigten Zellen selbst. Auf diese Weise werden dann auch latente Schäden behoben, die unterhalb der Reizschwelle zur Auslösung der Regeneration liegen. Es hängt also von der Höhe des Antikörpertiters das Ausmaß der partiellen Schädigung ab. Niedere Konzentrationen setzen ein leicht zu überwindendes, heilungsförderndes Trauma, während höhere Konzentrationen zur Organhemmung bzw. -schädigung führen können. Im Organismus ist aber durch Gegenregulationen die Möglichkeit schädigend zu wirken, kaum gegeben. Die dazu erforderliche Überimmunisierung wird auch aus der Art des Vorgehens heraus vermieden. Von diesen Überlegungen ziehen wir dann praktische Konsequenzen für eine eventuell notwendige *„Überbrückungstherapie"* bzw. für allgemeintherapeutische Maßnahmen.

Jeder immunbiologisch spezifische Reiz ist durch die allgemeine Aktivierung des Mesenchyms gleichzeitig auch unspezifisch. Die einmal dort präformierten Reaktionen sind auf Grund eines Gedächtnisses für die Funktionen in Form von Engrammen verankert. Dadurch werden auch Antikörperfraktionen verstärkt nachgebildet, deren Titer zwischenzeitlich abgefallen und serologisch nicht mehr nachzuweisen sind. Man kann also spezifische Vorgänge nach einer Organbehandlung durch unspezifische Reize *steuern.* Dies mag ein Beispiel erläutern:

Bei einer Gelbkörperinsuffizienz bzw. bei einer Hyperfollikulinie hatte ich einem Kollegen empfohlen, Gelbkörper mit jugendlichem Hoden in einem Spezialpräparat und jugendliche Leber zu injizieren. Im Haushalt der Geschlechtshormone besitzt die Leber nämlich die Aufgabe, die oestrogenen Hormone zu inaktivieren. Aus pekuniären Gründen entschloß sich dann aber die Patientin, sich zunächst nur mit Gelbkörper-jugendlichem Hoden behandeln zu lassen. Bereits 8—10 Tage darnach kam es zu einem schönen Erfolg. Deshalb bat sie den Kollegen, ihr doch auch noch das Leberpräparat zu injizieren. Die Injektion erfolgte 12 Tage nach der ersten Sitzung. Wäre die Wirkung der Erstinjektion nur suggeriert gewesen, dann hätte die zweite Injektion zu einer weiteren Steigerung der therapeutischen Wirkung führen müssen; aber was geschah? —

Die Patientin bekam wieder ihre alten Beschwerden. Daran war bestimmt nicht das Leberpräparat schuld, sondern der zeitliche Abstand von der Erstinjektion, in dem es gegeben wurde. Vermutlich war die Patientin gute Antikörperbildnerin und besaß schon nach kurzer Zeit eine regenerationsfördernde Antikörperwirkung. Durch die Zweitinjektion wurde dann auf Grund der besagten unspezifischen Komponente die Konzentration wie bei einer Überimmunisierung weiter verstärkt, während der spezifische Titer gegen Leber sich langsam und ohne nachteilige Folgen entwickelte. Es kam also zu einem Hemmungseffekt auf Gelbkörper und androgene Drüsenelemente. Um solchen Reaktionen vorzubeugen, empfehlen wir von jeher alle als notwendig erkannten Organpräparate in einer Sitzung zu injizieren, oder aber in täglichen Sitzungen ohne längere Zwischenräume.

Vorausgesetzt, daß die richtigen Präparate gegeben wurden, hat sich in der Praxis folgendes bewährt: Erfolgt 8—10 Tage nach der Organeinspritzung keine Änderung, d. h. Besserung oder Verschlechterung des Krankheitsbildes bzw. des subjektiven Befindens, so ist der Patient schlechter Antikörperbildner. Man muß dann nachinjizieren oder durch eine unspezifische Reizkörpertherapie, eventuell mit größeren Mengen Eigenblut, die bereits präformierten immunbiologischen Vorgänge aktivieren. Bei zunehmender Besserung darf nichts unternommen werden. Eine passagere Erstverschlimmerung ist ein Zeichen starker Antikörperbildung. Hier sollte man abwarten, bis die Hemmwirkung nach einigen Wochen durch Absinken des Antikörpertiters von selbst wieder schwindet. Man kann aber auch mit kleinsten Dosen Eigenblut, Eigenharn oder Eigenserum *desensibilisieren.* Dadurch wird dann die Bildung von bisher noch hypothetischen Gegenantikörpern ausgelöst, welche eine zu hohe Antikörperfraktion zurückdrängen.

Es ist jedoch anzunehmen, daß solche homologen Gegenantikörper humoral niemals faßbar sein werden, weil sie schon an ihrer Bildungsstätte, also intrazellulär, durch die dort ebenfalls entstehenden Antikörper auf Grund einer Antigen-Antikörper-Reaktion gebunden werden. Einen indirekten Beweis ihrer Existenz könnte deshalb das Absinken des Antikörpertiters bedeuten.

Die Anwendung kleinster Dosen von antireticulären Seren liegt m. E. auf derselben Ebene. Von diesem Gesichtspunkt aus betrachtet ist es naheliegend, in Fällen mit spontan hemmenden Titern von Autoantikörpern, die infolge von chronischen Organerkrankungen oder der natürlichen Altersinvolution gegen Organparenchym gerichtet sind, mit cytotropen bzw. organotropen Seren zu desensibilisieren. Solche Seren bedeuten eine Weiterentwicklung der antireticulären und sind vorwiegend gegen parenchymatöse Organbestandteile gerichtet. Wir vertreten diese Ansichten seit 1951. Auf Grund neuerer Erfahrungen von Kihn scheinen sie richtig zu sein. Eine solche Therapie ist dann allerdings nicht zu vergleichen mit den passiven Methoden der Infekt-Immunbiologie, weil hier ja nicht durch Substitution möglichst hoher Dosen ein hoher cytotroper Antikörpertiter erreicht werden soll. Vielmehr wird ein bereits vorhandener Titer zurückgedrängt. Wie gesagt, finden deshalb kleinste Mengen und Konzentrationen des Antikörperserums als Antigen in der Art der aktiven Immunisierung zur Bildung von intrazellulären Gegenantikörpern Verwendung. Ein analoges Vorgehen müßte sich bestimmt auch allgemein zur Desensibilisierung bei Allergien gegen körperfremde Antigene eignen. Jedenfalls dürften solche Untersuchungen nicht uninteressant sein.

Die Desensibilisierung mit Organantigenen geschieht jedoch in anderer Weise. Dieser Vorgang ist identisch mit der bislang geübten Form gegen körperfremde Antigene. Er beruht m. E. auf *Gegenregulationen* des Organismus gegen zu hohe Titer. Durch zusätzliche Antigen-

* Herstellerfirma: Vitorgan G.m.b.H., **Stuttgart,** Postfach 905. Unter diesem Namen sind die Präparate erhältlich.

zufuhr wird der Antikörpertiter nämlich zunächst noch verstärkt, bis er dann, wahrscheinlich durch die Wirkung von Gegenantikörpern, zurückgedrängt wird. Damit kann man sowohl eine temporäre Erstverschlimmerung erklären, als auch daß eine vorher positive serologische Reaktion nach der Einspritzung von entsprechendem Organgewebe negativ wird.

Es ließe sich über immunbiologische Vorgänge als Regenerationsmechanismus noch mancherlei sagen. Vor allem sind auf diese Weise auch etwaige Vorwürfe einer reinen Suggestivwirkung zu entkräften. Solche Überlegungen haben sich für das therapeutische Vorgehen bewährt. Sie stehen in keinem Widerspruch zu den Erfahrungen der Infekt-Immunbiologie und sind wohl schon deshalb als Analogieschluß berechtigt. Wir wollen hoffen, daß die Forschung auch dafür die experimentellen Beweise liefern wird.

Anschrift des Verfassers: Stuttgart, Gaisburgstr. 8

Die Veröffentlichung weiterer Vorträge und der Diskussion über die Zellulartherapie erfolgt in den nächsten Heften.

Die Gewebetherapie nach Filatow

Von Dr. med. A. K. SCHMAUSS, Chir. Univ.-Klinik der Charité Berlin

Seit etwa fünf Jahrzehnten finden wir in der Heilkunde Versuche, einen stimulierenden Reiz auf die Heilungs- und Abwehrvorgängen des Körpers durch die Anwendung von auto-, homoio- und auch heteroplastischen Organgeweben, welche entweder direkt oder nach einer besonderen Verarbeitung appliziert werden, auszuüben. Diese Arbeitsrichtung beginnt eigentlich mit der Implantation inkretorischer Organe, zu ihnen gehören die Anwendung der Gewebsautolysate, die Milch- und Proteinkörpertherapie, die Eigenblutbehandlung; jetzt hat sie durch die Arbeiten von Niehans über die Behandlung mit Frischzellen, ferner durch die Untersuchungen über das antireticulär-cytotoxische Serum nach Bogomoletz erneut Beachtung gefunden. Zu diesen therapeutischen Verfahren muß auch die von dem russischen Ophtalmologen Filatow 1933 erstmalig angeregte Gewebetherapie gerechnet werden. Über ihre Indikation und ihre Ergebnisse finden sich vor allem im russischen, dann auch im französischen und italienischen Schrifttum schon zahlreiche Arbeiten. In den letzten Jahren hat man ihr auch in Deutschland Beachtung geschenkt, und in unserer Fachliteratur liegen heute Erfahrungsberichte von Höfs, Kühtz, Schmauss, Schäfer, Sonneck, Zumach u. a. vor. Wir haben auf Grund der im Schrifttum mitgeteilten guten Erfolge eine Nachprüfung der Gewebetherapie an unserer Klinik für angezeigt erachtet und können nach den vorläufigen Ergebnissen die Angaben der russischen und französischen Autoren im wesentlichen bestätigen.

Filatow bekam durch einige Beobachtungen bei der optischen Keratoplastik die Anregung zur Gewebetherapie. Bei der partiellen homoioplastischen Hornhautplastik ist die Trübung des Transplantats nach dem Einheilen eine nicht seltene und den Erfolg der Operation zunichte machende Komplikation. Analog dem Vorgehen bei der Gewebezüchtung, überalterte Gewebekulturen durch den Zusatz eines kleinen Stücks frischen Organgewebes zu weiterem Wachstum anzuregen, hat Filatow in solchen Fällen neben dem getrübten Transplantat einen kleinen Hornhautdefekt gesetzt, in den er ein Stückchen frische Hornhaut implantierte, und er hat damit in vielen Fällen wieder eine Aufhellung des Transplantats erreicht. Als er später nicht mehr frisch entnommene Hornhaut zur Transplantation verwandte, sondern auf die Verwendung einer mehrere Tage bei einer Temperatur von 3—5 Grad aufbewahrten Hornhaut überging, stellte er fest, daß diese „kältekonservierte" Hornhaut viel besser einheilte und auch in einem höheren Prozentsatz nach der Implantation zu einer Aufhellung des getrübten Transplatats führte. Da ein explantiertes Gewebe nicht sofort abstirbt, sondern unter geeigneten Bedingungen längere Zeit überleben kann — Carrel hatte das schon nachgewiesen, Filatow, Pupenkow, Putskowskaja, Skorodinskaja konnten das Weiterleben der explantierten Hornhaut an der Regeneration künstlich gesetzter Defekte zeigen und Kubânji zeigte mit der Supravitalfärbung, daß im Eigenserum bei 2 Grad aufbewahrte Thiersche Lappen noch am 17. Tage lebend waren — folgerte Filatow aus diesen Beobachtungen, daß während der Kältekonservierung in der Hornhaut Stoffe entstehen, die einmal die Einkeilung des Transplantats begünstigen und dann auch einen stimulierenden Reiz auf die regenerativen Kräfte in seiner Umgebung ausüben können. Diese Eigenschaften der kältekonservierten Hornhaut hat er dann bei einer Reihe von Augenerkrankungen mit gutem Erfolg erprobt. In Weiterführung seiner Arbeiten konservierte er später auch andere Organgewebe, versuchte sie bei nicht ophthalmologischen Erkrankungen und hat auch dabei einen günstigen Einfluß auf den Verlauf der Erkrankungen in vielen Fällen feststellen können. In zahlreichen klinischen experimentellen Arbeiten hat er mit seinen Schülern die dabei gewonnenen Erfahrungen nachgeprüft und gefunden, daß jedes längere Zeit unter ungünstigen (gleich subletalen) Bedingungen aufbewahrte Gewebe die gleichen Eigenschaften wie die kältekonservierte Hornhaut aufweist. So hat Joff bei Kaulquappen die hinteren Extremitätenanlagen abgeschnitten, eine davon sofort und die andere nach zweitägiger Kältekonservierung zurückverpflanzt und er fand dabei nach 14 Tagen ein intensiveres Wachstum und eine weiter fortgeschrittene Gewebsdifferenzierung bei der konservierten Extremitätenanlage. Die statistische Auswertung der Ergebnisse der Implantation verschiederner Organe ergab, daß eine organspezifische Wirkung, wie sie z. B. von Rumjanzew angenommen worden war, nicht vorliegt. Im Jahre 1942 hat Filatow dann eine Hypothese über den Wirkungsmechanismus seiner Gewebetherapie aufgestellt, die folgendes besagt: „Ein vom Organismus getrenntes und unter subletalen Bedingungen aufbewahrtes Gewebe unterliegt einem bio-

Als Vortrag auf der Deutschen Therapiewoche 1954 in Karlsruhe am 3. Kongreßtag unter dem Präsidium von Herrn Prof. Dr. Uhlenbruck, Köln, gehalten.

chemischen Umbau und bildet vermehrt Stoffe, die es ihm ermöglichen, in diesem ungünstigen Milieu seine Lebensfähigkeit aufrecht zu erhalten." Diese während der Kältekonservierung gebildeten Stoffe bezeichnet er als „biogene Stimulatoren". „Werden die biogenen Stimulatoren in den Körper eingebracht, so können sie dessen Lebensprozesse durch eine Intensivierung des Stoffwechsels und eine Steigerung seiner physiologischen Funktionen aktivieren und dadurch die Widerstandsfähigkeit des Organismus erhöhen und auch seine regenerativen Kräfte fördern. In mehreren Arbeiten zusammen mit Mutschnik wurde gefunden, daß nach einer vier- bis achttägigen Konservierungsdauer diese Gewebe die optimalste biologische Wirkung entfalten. So fand man in der konservierten Hornhaut am 5. Tage der Konservierung bei der Supravitalfärbung die Granulabildung am stärksten und Hautextrakte beeinflußten die Permeabilität der Haut am intensivsten, wenn sie zwischen dem 4. und 8. Tage nach Beginn der Konservierung gewonnen wurden.

Da bei der Verwendung von nur kältekonserviertem homoio und heteroplastischem Gewebe immer mit der Gefahr der Infektion des Empfängers zu rechnen war, untersuchten Filatow und Skorodinskaja die Wirksamkeit von Transplantaten, welche unmittelbar vor der Verpflanzung eine Stunde im Autoklaven bei Temperaturen bis zu 120° sterilisiert worden waren und sie fanden dabei, daß diese noch wirksamer als die nur kälte-konservierten Implantate waren. Daraus folgerten sie, daß die biogenen Stimulatoren bis zu einer Temperatur von 120° thermostabil sind und, daß sie durch eine kurzdauernde Hitzeeinwirkung sogar aktiviert werden.

Für die Verwendung bei der Gewebetherapie empfiehlt Filatow vor allem die leicht zu gewinnende Haut; er selbst bevorzugt Leichenhaut, die wenige Stunden nach dem Tode entnommen wird, dann kommen Placenta, Eihäute, Nabelschnur, Peritoneum, aber auch jedes andere Gewebe, auch heteroplastisches Material, in Frage. Die Technik der Gewebetherapie ist sehr einfach. Wir selbst verwenden zur Implantation aus Gründen, auf die wir später näher eingehen werden, ausschließlich autoplastische Haut. In einer 1. Sitzung entnehmen wir dem Patienten in Lokalanaesthesie ein etwa 8 qcm großes, ellipsenförmiges Stück Haut mitsamt Subcutangewebe. Nach dem Verschluß der Entnahmestelle wird dieser Hautlappen in eine mit physiologischer NaCl-Lösung getränkte Kompresse gelegt und in einer sterilen Petrischale im Blutkonservenschrank bei einer Temperatur von 3° für 5 bis 6 Tage aufbewahrt. Unmittelbar vor der Implantation sterilisieren wir die Petrischale bei 120°. Der Hautlappen schrumpft dabei auf etwa ein Drittel der ursprünglichen Größe zusammen und die Epidermis hebt sich ab. Er wird dann von dem noch anhaftenden Subcutangewebe befreit und in 2 bis 3 Teile zerschnitten, die in Lokalanaesthesie von einem 1—2 cm langen Schnitt aus in subcutane Taschen implantiert werden. Die Incisionwunde wird durch eine Naht verschlossen. Eine Infektion nach der Implantation oder eine Abstoßung des Implantats haben wir bisher noch nicht erlebt. Die Vorbereitung und die Implantation anderer Organe geschieht auf die gleiche Weise.

Neben dem Verfahren der Implantation kommt bei der Gewebetherapie auch noch die Injektion von Extrakten aus konserviertem Gewebe in Frage, und am meisten bewährt haben sich bisher die Placenta-Extrakte. Die Herstellung dieser Extrakte geschieht nach Filatows Angaben auf folgende Art: Nach der üblichen 7-tägigen Konservierung wird die Placenta fünfmal mit Aqua dest. ausgewaschen und dann im Mörser fein zerrieben. 10 g Placentabrei werden mit 100 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und 1 Stunde bei 10 bis 15° stehen gelassen, anschließend im Wasserbad auf 70 bis 80° erhitzt, und dann durch ein Papierfilter filtriert. Dieses Filtrat wird nochmals 1—2 Minuten aufgekocht, wieder filtriert und die Lösung dann in Ampullen abgefüllt, die nochmals 1 Stunde bei 120° im Autoklaven sterilisiert werden.

Diese Extrakte sind 6 Monate haltbar, sie werden täglich in einer Menge von 1 bis 4 ccm injiziert und eine Kur besteht im allgemeinen aus 30 bis 35 Injektionen. Wir selbst verwenden seit einigen Wochen das auf diese Weise hergestellte Präparat*, das recht gut verträglich ist. Auch Salben und Puder wurden schon unter Verwendung von konserviertem Gewebe hergestellt. Wir selbst haben diese noch nicht erprobt. Dann wird im russischen Schrifttum auch die Verwendung von Extrakten aus konservierten Pflanzenblättern, insbesondere von Aloe, beschrieben. Nach der Ansicht Filatows können auch im pflanzlichen Material unter ungünstigen Lebensbedingungen biogene Stimulatoren entstehen. Da für die Pflanze das Sonnenlicht lebensnotwendig ist, geschieht hier die Konservierung durch eine 5- bis 8-tägige Aufbewahrung in völliger Dunkelheit und bei einer Temperatur von etwa 8°. Wir verfügen noch über keine eigenen Erfahrungen mit der Verwendung derartiger Extrakte, aber die Angaben in der einschlägigen Literatur stimmen weitgehend mit denen im Schrifttum über die Plenosoltherapie und die moderne Chlorophylanwendung überein. In biologischen Testen konnte eine Beschleunigung der Samenkeimung und des Pflanzenwachstums erreicht werden, wenn dem Nährboden derartige Extrakte zugesetzt wurden. Dies erinnert uns an eine Beobachtung von August Bier, der ein schnelleres Wachstum bei jungen Kiefern feststellte, wenn er sie am Stamm dicht mit Ästen umlegte. Da sich dabei die inneren Schichten in völliger Dunkelheit befinden, könnte hier ein Zusammenhang vorliegen.

Filatow und seine Schüler haben die Gewebetherapie auf Grund ihrer Vorstellung über den Wirkungsmechanismus, der Aktivierung aller physiologischen Funktionen des Organismus mit einer sehr weitgehenden Indikationsstellung angewandt und bei den verschiedenartigsten Leiden eine Heilung oder zum mindest eine weitgehende Besserung gesehen. Im Auftrage des Gesundheitsministeriums der UdSSR wurde in den letzten Jahren die Gewebetherapie von großen Kliniken im Rahmen von Forschungsaufträgen nachgeprüft und aus den bis jetzt darüber vorliegenden Berichten (Pawlenko, Krakowsky u. a.) und unseren eigenen Erfahrungen lassen sich einige Krankheitsgruppen abgrenzen, bei denen die Anwendung der Gewebetherapie in einem hohen Prozentsatz eine günstige Beeinflussung des Leidens bringt, andere, bei denen die Gewebetherapie ohne Erfolg bleibt oder sogar zu einer Verschlimmerung führen kann. Die Nachprüfung der Gewebetherapie in den

* „Explafil" der Firma Dr. Robisch, München.

ophthalmologischen Kliniken erbrachte eine Bestätigung der von Filatow beschriebenen Ergebnisse. Die besten Resultate wurden bei der Behandlung von Hornhauterkrankungen und befriedigende Ergebnisse bei der Sehnervenatrophie, der Pigmentdegeneration der Netzhaut, der Chorioretinitis, Iridocyklitis, Uveitis und der Glaskörpertrübung gesehen. In der Chirurgie hat man die Gewebetherapie vor allem bei schlechtheilenden Wunden, chronischen Ulcera, trophischen Geschwüren, Röntgenulcera und Decubitalgeschwüren erprobt und auch hierbei wird von allen Autoren ein deutlicher, die Heilungsvorgänge beschleunigender Einfluß beschrieben. Wir selbst haben die Gewebetherapie zuerst bei den therapieresistenten postthrombotischen und posttraumatischen Ulcera cruris angewandt und konnten bei über 80% unserer Patienten ein Abheilen jahrelang bestehender und vorher manchmal wochenlang in anderen Abteilungen stationär ohne Erfolg behandelter großer Geschwüre innerhalb von 3 bis 4 Wochen mit einer oder zwei Implantationen feststellen. Auch trophische Ulcera, deren Träger eine große plastische Operation ablehnten, kamen unter der Gewebetherapie rasch zur völligen Epithelisierung. Das Moskauer Strahleninstitut berichtet, daß von 26 vorher therapieresistenten Röntgenulcera 16 unter der Gewebetherapie abheilten. Kirsch von der Geschwulstklinik der Charité konnte bei etwa 60% seiner Patienten mit Röntgengeschwüren eine Heilung erreichen und auch wir sahen bei einigen Patienten eine deutliche Beschleunigung des Heilungsvorganges. Einige Strahleninstitute empfehlen sogar die prophylaktische Anwendung der Gewebetherapie vor der Röntgenbestrahlung und glauben dadurch die Komplikationen etwas verringern zu können. Patienten, bei denen wir wegen postthrombotischer Ulcera die Gewebetherapie vornahmen, gaben wenige Tage nach der ersten Implantation an, daß der brennende Schmerz im Bereich des Ulcus wesentlich nachgelassen habe und wir sahen bei allen Fällen eine schnelle Reinigung der Geschwürfläche, ein Nachlassen der Sekretion und eine rasch fortschreitende Epithelisierung. Bei der Nachuntersuchung fiel uns auf, daß der sklerosierte Hautbezirk in der Umgebung des früheren Ulcus wesentlich weicher und elastischer geworden war, also besser durchblutet sein mußte. Dann schuppte die Haut auch nicht mehr so stark und die Patienten gaben spontan an, daß der Juckreiz, den sie vorher auch bei zeitweilig abgeheiltem Ulcus verspürt hatten, ganz abgeklungen war. Wir können zwar heute noch über keine Fernergebnisse bei der Behandlung der Ulcera cruris nach der Gewebetherapie berichten, aber diese letzten Beobachtungen erlauben doch die Annahme, daß der Prozentsatz der Dauerheilungen etwas höher als bei den anderen nicht radikalen Verfahren sein wird.

Bei den derben Narben nach Verletzungen und Verbrennungen kann die Implantation von konserviertem Gewebe zu einer Erweichung führen und bei den posttraumatischen Gelenkkontrakturen erreichen wir damit ein Nachlassen der Schmerzen und eine erhebliche Besserung der Gelenkbeweglichkeit (Dounier, Jerschkowitz, Kühtz, Schmauss, Skossogorenko, Semenow, Sokolow). So erreichte Dounier bei 24 Kontrakturen nach Traumen in allen Fällen und bei 13 Kontrakturen nach Verbrennungen bei 10 Patienten eine erhebliche Besserung der Beweglichkeit. Auch wir haben in solchen Fällen mehrmals erfolgreich Implantationen ausgeführt.

Von fast allen Autoren werden recht befriedigende Ergebnisse bei allergisch bedingten Erkrankungen berichtet, insbesondere über die Erfahrungen beim Asthma bronchiale liegen recht günstig lautende Berichte vor. So teilt Krakowsky die bei 140 Asthmakranken gewonnenen Erfahrungen mit: Unter Anwendung der Gewebetherapie wurden 25 geheilt, 86 erheblich gebessert, die übrigen wurden nur leicht gebessert oder blieben unbeeinflußt. Auch Pawlenko berichtet aus den Moskauer Medizinischen Kliniken über recht gute Erfolge, und Filatow selbst sah bei 7 von 22 Kranken eine wesentliche Besserung. Im deutschen Schrifttum liegen bisher* noch keine einschlägigen Veröffentlichungen vor, von Interesse sind aber hier die Arbeiten von Bufe, der bei 29 Asthmatikern aus ganz anderen Überlegungen heraus homoioplastische Transplantationen nach Thiersch ausgeführt und damit bei über 50% seiner Kranken recht gute Besserungen erzielt hat.

Auch bei entzündlichen Erkrankungen des peripheren Nervensystems, bei Neuritiden des Geruchs- und Sehnervs, dann bei Kausalgien, Stumpfhyperpathien und Phantomschmerzen werden in etwa 50 bis 60% aller behandelten Fälle erhebliche Besserungen erreicht. Wir selbst sahen bei Stumpfhyperpathien und bei Phantomschmerzen befriedigende Resultate. Dagegen scheint die echte Trigeminusneuralgie durch die Gewebetherapie nicht beeinflußt zu werden. So sah Lukomsky gar keine Beeinflussung und auch wir haben bei 2 Patientinnen nicht den geringsten Erfolg feststellen können.

In der jüngsten Zeit erscheinen auch Berichte über gute Resultate der Gewebetherapie bei radikulären Beschwerden, hier wird sowohl von der Implantation als auch von der Injektion von Gewebsextrakten ein Erfolg beschrieben. So hat Dounier 72 Patienten mit Ischialgien behandelt und bei 63 eine weitgehende Besserung erreicht. Kühtz berichtete vor kurzem über eine günstige Beeinflussung der Beschwerden bei der Osteochondrose der HWS. Er hat bei etwa zwei Drittel seiner Kranken eine auffallende Besserung erzielt. Wir behandeln z. Z. mehrere, lange Zeit ohne jeglichen Erfolg mit den üblichen Maßnahmen behandelte schwere Osteochondrosen der HWS mit Explafil und etwa 30% von ihnen geben bis jetzt eine Linderung ihrer Beschwerden an. Auch bei einigen sonst therapeutisch nicht zu beeinflussenden Epicondylitiden haben wir eindrucksvolle Besserungen mit Gewebsimplantationen erlebt.

Bei Frühfällen der Endarteriitis, besonders bei den mehr spastischen Formen kann die Gewebetherapie zu einer Besserung führen. Dagegen ist bei den fortgeschrittenen Stadien keine Beeinflussung mehr zu erwarten. Von einigen Kliniken wird auch bei der Behandlung der Magen- und Duodenalgeschwüre mit der Behandlung der Gewebetherapie in einem größeren Prozentsatz eine Besserung beschrieben. Von anderen Seiten aber wird bei großen und in die Pankreas penetrierenden Ulcera vor der Gewebetherapie gewarnt.

Die von einigen Autoren behauptete Blutdrucksenkung bei der Behandlung der essentiellen Hypertonie konnte von den meisten Nachuntersuchungen nicht be-

* Während der Drucklegung erschien eine Arbeit von Gerber, Dtsch. Ges. Wes. 1954, 354, in der die Erfahrungen von Krakowsky bestätigt werden.

stätigt werden. Jetzt warnen auch einige große russische Heilstätten vor der Anwendung der Gewebetherapie bei allen Formen der Lungentuberkulose, da sie nach der Implantation häufig Fieberschübe und in einem hohen Prozentsatz eine Infektion der Implantationsstelle bei dem geschwächten Patienten erlebt haben. Den Kontraindikationen der Gewebetherapie ist aber im allgemeinen bisher noch recht wenig Beachtung geschenkt worden.

Wie wir eingangs schon erwähnt haben, hat die Gewebetherapie besonders in der Geschichte der Wundbehandlung schon eine Reihe von Vorläufern. Hier hat man schon mehrmals versucht, durch die Anwendung von menschlichem und tierischem Gewebe bzw. von Extrakten aus ihnen, die Wundheilung zu fördern. So hat Gluck auf schlechtheilende Wunden Leichenhaut aufgelegt und danach eine deutliche Beschleunigung der Wundheilung gesehen. Kiaer, Hakon und Björkeston konnten mit Extrakten aus embryonalen Geweben eine Beschleunigung der Wundheilung bei experimentellen Hautdefekten erzielen, und später hat Doljansky gezeigt, daß Extrakte aus den Organen erwachsener Tiere die gleiche Wirkung entfalten. Erinnert sei an die Arbeiten von Henschen, der mit seinen Organautolysaten gewebsspezifische Wachstumsvorgänge und regenerative Wucherungen auslösen konnte und der auf Grund seiner Versuchsergebnisse eine art- und gewebsspezifische Wirkung seiner Autolysate annahm, während Kasakow die Anschauung vertrat, daß die Autolysate immer Stoffe enthalten, die gewebsspezifisch und andere, die auf den ganzen Organismus stimulierend wirken. Auch die Implantation von Haut, Muskel- und Nervengewebe wurde schon vor über 40 Jahren ausgeführt und Bayer glaubte, daß diese Gewebe nach ihrer Einpflanzung Abbauprodukte entwickeln, welche auf den ganzen Organismus einen Reiz ausüben und stimulierend und restituierend wirken.

Die Autolysatforschung hat, wie schon Bayer die biologische Wirkung der Autolysate auf Gewebsabbauprodukte zurückgeführt und diese als Nekrohormone, Proteohormone, Wundhormone, histohormone usw. bezeichnet. Wenn wir Filatows Hypothese der „biogenen Stimulatoren mit den früheren Deutungsversuchen vergleichen, so müssen wir sagen, daß er damit auch nicht weiter ist als die Autolysatforschung vor 20 Jahren war.

Bei der Konservierung und vor allem der nachfolgenden Sterilisierung kommt es zu einem weitgehenden Um- und Abbau der Eiweißmoleküle des Explantats. Der Erforschung dieser komplizierten biochemischen Veränderung wurde viel Arbeit gewidmet, und man fand in dem konservierten Gewebe den Gehalt an Rest-N stark erhöht; ferner im Vergleich zum Ausgangsmaterial einen höheren Anteil der Polypeptide und der wasserlöslichen Eiweißstoffe; ungesättigte aromatische Säuren mit hohem Molekulargewicht, Dicarbon und Dicarbonoxysäuren der alipathischen Reihe und Traumatinsäure wurden isoliert. Bis heute konnte man noch nicht feststellen, welchem dieser Spaltprodukte eine besondere biologische Aktivität zukommt.

Was geschieht nun mit dem konservierten Gewebe nach der Implantation? Bei unseren Kranken sind alle Implantate reaktionslos eingeheilt und die laufenden Kontrollen der Implantationsstellen zeigten, daß sie sich verkleinerten und nach etwa 10 bis 12 Wochen palpatorisch nicht mehr nachweisbar waren. Aus den Untersuchungen von Solnzew, die den Stickstoffgehalt von Milztransplantaten vor der Einpflanzung und nach 10-tägigem Verbleib im Körper untersuchten, geht eine besonders schnelle Resorption der stickstoffhaltigen Bestandteile hervor. Ihre Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle gegeben.

Tabelle 1

	Gesamtstickstoff des Trockengewebes (in %)		Reststickstoff (in mg auf 100 mg Gesamtstickstoff		Amino-Stickstoff (in mg auf 100 mg Gesamtstickstoff)	
	bis zur Implantation	nach zehntägigem Verbleib im Organismus	bis zur Implantation	nach zehntägigem Verbleib im Organismus	bis zur Implantation	nach zehntägigem Verbleib im Organismus
VI	16,17	12,87	6,51	3,23	3,81	1,47
VII	16,17	12,69	6,51	3,21	3,81	1,36
VIII	16,17	14,47	6,51	2,76	3,81	1,30
IX	16,17	14,22	6,51	2,45	3,81	1,07
X	16,16	13,97	6,51	2,34	3,81	1,49

Die große Bedeutung der Gewebszerfallsprodukte ist in der Chirurgie für die Regeneration von Gewebsdefekten schon lange nachgewiesen worden. Haberland hat in Versuchen gezeigt, daß bei Wunden an Pflanzenblättern jede Regeneration ausblieb, wenn er die Wundfläche sauber abgewaschen hat, und er hat auf schlecht heilende Wunden die Haut von Cantharidinblasen aufgelegt und damit gute Erfolge erzielt. Dann haben vor allem die großen Arbeiten von v. Gaza den Beweis erbracht, daß es ohne Gewebszerfall keine Gewebsregeneration gibt. Wir glauben daher, daß die Gewebetherapie ebenso wie die Autolysatbehandlung eine unspezifische Reizkörpertherapie ist. Diese Anschauung findet sich jetzt auch mehr und mehr im sowjetischen Schrifttum vertreten, so bei Pawlenko, der annimmt, daß die Implantate in erster Linie eine immunbiologische Umstellung im Empfängerorganismus, und zwar sowohl nach der Seite der Sensibilisierung als anscheinend auch nach der Seite der Desensibilisierung hervorrufen und er führt darauf die gute Wirkung der Gewebetherapie bei den allergischen Erkrankungen vom hyperergischen Typ zurück. So wie Hoff die Wirkung der Reizkörpertherapie in einer zentral-nervösen Steuerung vegetativer Regulationsvorgänge gedeutet hat, wird jetzt von Pawlenko unter dem Einfluß der Lehre Pawlows eine Wirkung der Gewebetherapie auf reflektorischem Wege über das ZNS angenommen. Auch Krakowsky, Brshosowsky u. a. schließen sich dieser Auffassung an. Filatow selbst hat auch von einer Mitwirkung des ZNS bei der Gewebetherapie als Schrittmacher gesprochen.

Bei der Verwendung von Placentageweben und ihren Extrakten ist von mehreren Seiten die Heilwirkung auf die in diesem Organ vorhandenen Hormone zurückgeführt worden. Von Kulikowa wurde behauptet, daß nach der Konservierung und der Sterilisation von Implantaten aus inkretorischen Organen noch Hormone vorhanden wären. Auch von Reinhardt sind diese Gedankengänge vertreten worden. Nun enthält gerade

die Placenta am Ende der Schwangerschaft nicht sehr viel Hormone, da diese nach der Bildung sofort an das Blut abgegeben werden und wir haben daher zusammen mit Hohlweg den Choriongonadotropin- und Oestrogengehalt verschiedener Placentaextrakte getestet und fanden nur im Explafil noch eine geringe Oestrogenwirkung, dagegen — wie zu erwarten war — kein Gonadotropin, da dieses bei der Sterilisation zerstört wird. In einem anderen Präparat, bei dessen Beschreibung ausdrücklich auf den Hormongehalt hingewiesen wird, ließ sich nicht einmal eine Oestrogenwirkung feststellen. Einer Hormonwirkung kommt daher bei der Gewebetherapie sicher keine große Bedeutung zu.

Schon beim Studium der ersten uns bekannt gewordenen Arbeiten über die Gewebetherapie fiel uns auf, daß das Indikationsgebiet besonders solche Erkrankungen betraf, bei denen wir auch durch Eingriffe am sympathischen Nervensystem gute Erfolge erzielen konnten. Darauf hat schon Kühtz aus unserer Klinik hingewiesen. Nun haben wir bei der Verfolgung unserer mit Implantationen behandelten Ulcus cruris-Trägern festgestellt, daß vorher therapieresistente Ulcera sich gelegentlich schon nach der Lappenentnahme reinigten und eine Heilungstendenz zeigten. Dies erinnerte uns an Beobachtungen, die Felix in den ersten Nachkriegsjahren gemacht hatte: Große therapieresistente Ulcera begannen plötzlich abzuheilen, wenn man ihre plastische Deckung versuchte und dazu einen Rollappen gebildet hatte. In einem auswärtigen Krankenhaus haben wir ein postthrombotisches Ulcus cruris behandelt, das trotz strengster Bettruhe und Hochlagerung keinerlei Heilungstendenz zeigte und das nach der Lappenentnahme und der Vorbereitung des Implantationsbettes innerhalb von 12 Tagen abheilte, obwohl der Lappen nicht implantiert werden konnte. Gerade jetzt ist uns eine Arbeit von Brshosowsky bekannt geworden, der bei 105 Patienten mit Erkrankungen aus dem Hauptindikationsgebiet der Gewebetherapie in 52,4% mit der Implantation von nicht resorbierbaren Fremdkörpern eine Heilung oder eine wesentliche Besserung sah. In all diesen Fällen liegt ein Zusammenhang zwischen der Operation und den im Anschluß an sie einsetzenden Heilungsvorgängen sehr nahe. Ältere Arbeiten von Sauerbruch und Jung aus unserer Klinik vermögen uns dafür die Erklärung zu geben. Mit der Oszillographie wiesen sie nach, daß von jeder überalteten Wunde Impulse ausgehen, die zu einem örtlich erhöhten Sympathikusreizzustand führen, der eine spastische Engstellung der Gefäße in der Umgebung bedingt. Eine Operation in der Nähe des Ulcus löst durch die Durchtrennung feinster sympathischer Nervenfasern nach Leriche eine sympathische Reaktion aus, die zur Vasodilatation führt. So wie Sauerbruch und Jung nach der Circumcision und Skarifikation eine verstärkte Durchblutung nachweisen konnten, fanden wir in vielen Fällen nach der Implantation stärkere Oszillationen als vorher. Da übereinstimmend von allen Untersuchern bei der Gewebetherapie bessere Erfolge mit der Implantation als mit der Injektion von Gewebsextrakten angegeben werden, glauben wir, daß die kleine Operation bei der Implantation als ein „Stoß in das sympathische Nervensystem" wirkt und für den Erfolg mit von Bedeutung ist. Daher verwenden wir nur autoplastische Transplantate und implantieren grundsätzlich in die Nähe des Herdes bzw. in die zugehörige Headsche Zone.

B. ♂ 29 J. postraum. Ulcus

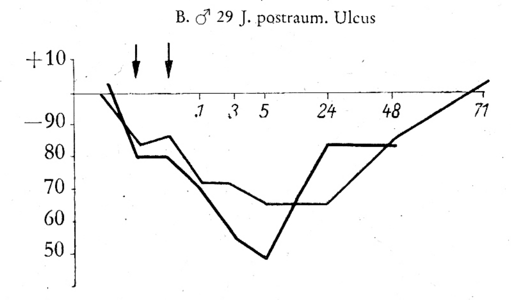


Abb. 1: Das Verhalten der eosinophilen Leukocyten bei der Entnahme des Hautlappens und nach der Implantation des konservierten Lappens.
——— Lappenentnahme
——— Lappenimplantation
Der erste Wert entspricht der Zahl der Eos. morgens nach dem Aufwachen, die Werte beim ersten Pfeil geben die Reaktion auf den Transport in den Operationssaal und die beim 2. Pfeil nach der Vornahme der Lokalanaesthesie.

Auf Grund der Mitteilung von Brshosowsky kann die Frage auftauchen, ob dem implantierten Lappen überhaupt noch eine wesentliche Bedeutung zukommt. Durch die Arbeiten von Selye wissen wir, daß jede Operation eine Reaktion im Zwischenhirn-Hypophysengebiet auslöst. Das Verhalten der eosinophilen Leukocyten gibt uns einen gewissen Anhalt für das Ausmaß dieser Reaktion. Copinger und Goldner haben gefunden, daß der Abfall der Eosinophilen der Länge und der Schwere der Operation parallel geht. Wir haben nun bei unseren laufenden Untersuchungen gefunden, daß nach dem viel kleineren und kürzeren Eingriff der Lappenimplantation ein stärkerer Abfall als nach der Lappenentnahme, die zeitlich länger dauert und eine viel größere Wunde setzt, auftritt. Nach der Implantation einer Kunststoffolie entsprach die Reaktion der Eosinophilen nur der, die nach der Lokalanaesthesie auftritt. Diese Befunde sprechen dafür, daß das konservierte Gewebe die durch die Incision ausgelöste Reaktion noch verstärkt.

H. A. ♂ 30 J. Ulcus cruris posttr.

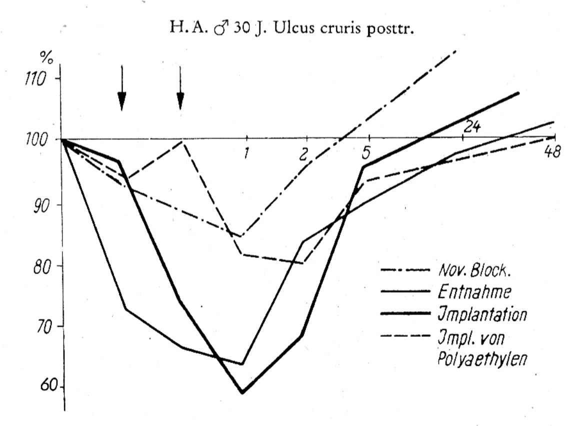


Abb. 2: Das Verhalten der eosinophilen Leukocyten nach Lokalanaesthesie, Lappenentnahme, Lappenimplantation und der Implantation einer Kunststoff-Folie.

Die Gewebetherapie stellt also kein grundsätzlich neues Verfahren in der Medizin dar, sondern sie gehört mit in die übergeordnete Gruppe der Organotherapie. Ihr Wirkungsmechanismus ist bis heute noch nicht restlos geklärt. Auf Grund der im Schrifttum niedergelegten Berichte und unserer eigenen Erfahrung glauben wir, daß eine Beschäftigung mit diesem einfachen Verfahren berechtigt ist. Besonders in Kombination mit den Maß-

nahmen der speziellen Therapie wird sie durch ihren Einfluß auf die Regenerationsvorgänge zu einer Verbesserung der Behandlungsergebnisse führen können. Weitere klinische Untersuchungen, bei denen wir besonders auf die Mißerfolge achten werden, und experimentelle Untersuchungen werden in Zukunft das Indikationsgebiet schärfer abgrenzen und auch weitere Klarheit über den Wirkungsmechanismus bringen.

Literatur

1. Anning S. T.: Lancet 789, 1952.
2. Bayer G., in: Wagner, v. Jauregg u. Bayer G.: Lehrbuch der Organtherapie, Thieme, 1914.
3. Brshosowsky A. G.: Sowjetmedizin 1953, 8, 14; Dtsch. Ges. Wes., Faltbeilage 14, 1954.
4. Felix W.: Pers. Mitteilung.
5. Filatow W. P.: Nachr. d. Akad. d. Wiss. d. UdSSR (Biol.) 6, 23, 1951; übersetzt in: Sowjetwissenschaft (Nat.) 37, 1952. „Optische Keratoplastik und Gewebetherapie", Berlin 1954 (dort ausführliche russ. Literaturangaben).
6. Frey E. K. u. Mitarb.: Münch. med. Wschr. 751, 1950.
7. v. Gaza: Arch. klin. Chir. *121*, 378, 1921.
8. Grimm H.: Wiss. Z. d. Humboldt Universität zu Berlin. Math. nat. wiss. Reihe 35, 1952/53.
9. Hartenbach W.: Dtsch. med. Wschr. 751, 1950.
10. Henschen C.: Dtsch. Z. Chir. *143;* Arch. klin. Chir. *152*, 85, 1928; Zbl. Chir. 514, 929, 1939.
11. Haberlandt: „Wundhormone als Erreger der Zellteilungen", Berlin 1921.
12. Höfs W.: Z. ges. Inn. Med. 2, 1954.
13. Hoff F.: Unspezifische Therapie, Berlin 1930.
14. Hohlweg W.: Die Hormone der Keimdrüsen in Seitz-Halban, Biologie und Pathologie des Weibes, Wien 1953.
15. Holigorsky S. D.: Chir. (sowj.) 1946, ref. Dtsch. Ges. Wes., 645, 1946.
16. Kasakow: Arch. exp. Path. u. Pharm. *80*, 482, 1936.
17. Kiaer S.: Arch. klin. Chir. *149*, 1922.
18. Kirsch: Vortr. Berl. Chir. Ges. 16. 5. 54.
19. Krakowsky N. I.: Sowjetmedizin 8, 3, 1953; Dtsch. Ges. Wes. 1954, Faltbeilage.
20. Kühtz E. H.: Dtsch. Ges. Wes. *72*, 1952; Paracelsus 9, 1952; Vortr. Hamburg 1952; Vortr. Berl. Chir. Ges. 16. 5. 54.
21. Kludas u. Koblauch: Med. Klin. 1459, 1952.
22. Kubaniy: Transplantation von Mensch auf Mensch aus dem Lebenden und aus der Leiche. Bern 1948.
23. Leriche R.: Philisophie der Chirurgie, Paris 1953.
24. Pawlenko: Sowjetmedizin 1953, 8; Dtsch. Ges. Wes. 1954, Faltbeilage.
25. Roland O.: Zbl. Chir. 1952.
26. Rostock P.: Die Wunde, Berlin 1950.
27. Rumjanzew G. Je.: Gewebetherapie, 1950 (russ.).
28. Sabludowsky A. M.: Grek. Bull. Chir. 19, 1952 (russ.).
29. Saeker G.: Münch. med. Wschr. 737, 1954.
30. Saizew A. G.: Sowjetmedizin 7, 10, 1951.
31. Sauerbruch F. u. Jung A.: Dtsch. Z. Chir. *258*, 319, 1943.
32. Schmauss A. K.: Münch. med. Wschr. 17, 48, 1954; Fortschritte Med. 259, 1954; Vortr. Berl. Chir. Ges. 16. 5. 1954.
33. Schmitt W.: Ärztl. Wschr. 6, 1952; Dtsch. Ges. 281, 1949.
34. Sigg K.: Die Medizinische 1952.
35. Sonnek H. J.: Dtsch. Ges. Wes. 81, 1954.
36. Stalter L. K.: Am. J. Surg. *84*, 194, 1952.
37. Tarasenko E. M.: Klin. Med. (sowj.) 1950, ref. Dtsch. Ges. Wes. 1227, 1950.
38. Zumach H.: Dtsch. Ges. Wes. 74, 1952; 441, 1953.

Anschrift des Verfassers:
Berlin NW 7, Schumannstr. 20/21

Frischhormonbehandlung nach Zajicek

(Indikation, erzielbare Erfolge, Technik des Verfahrens)

Von Dr. med. H. MEYER, Bad Tölz

Wenn ein Arzt ein Mittel fände, das man einspritzen muß, um damit etwa bei einer progressiven Muskeldystrophie das Leiden zum Stillstand zu bringen und sogar eine mehr oder weniger weitgehende Besserung zu erzielen, so würde man gewiß und mit Recht das Mittel und seinen Erfinder in der medizinischen Weltliteratur gebührend rühmen. Wäre das Mittel nur zum Einnehmen, so würde man wohl — und wiederum mit Recht — etwas skeptisch sein. Wäre dieses Mittel aber lediglich in die Haut einzureiben, so würde es weitgehend auf Mißtrauen und Ablehnung stoßen. Sollte aber gar der Erfinder behaupten, man könne damit nicht nur eine progressive Muskeldystrophie zum Stehen bringen, wohl auch oft weitgehend bessern, sondern das gleiche auch bei der Mehrzahl der Fälle von Multipler Sklerose erreichen, außerdem damit noch einen erheblichen Prozentsatz von Innenohrschwerhörigkeit weitgehend bessern, Causalgien heilen, Phantomschmerzen beseitigen, periphere Durchblutungsstörungen oft in wenigen Tagen beheben, so müßte er damit rechnen, nicht ganz ernst genommen zu werden. Und tatsächlich hat man den Erfinder der Frischhormon (FH)-Behandlung, den Wiener Kollegen Dr. Zajicek, lange Zeit nicht ernst genommen. Auch ich selbst habe anfangs nur gelächelt, als ich die ersten Veröffentlichungen über die FH-Behandlung las. Um so mehr muß man der Kongreßleitung danken, daß sie einer großen Anzahl von Kolleginnen und Kollegen die Möglichkeit gibt, das Verfahren kennen zu lernen.

Als Vortrag auf der Deutschen Therapiewoche 1954 in Karlsruhe am 3. Kongreßtag unter dem Präsidium von Herrn Prof. Dr. Uhlenbruck, Köln, gehalten.

Wenn Zajicek sein Verfahren geheim gehalten hat, so waren keineswegs eigennützige Beweggründe dafür maßgebend. Aber natürlich hat ihm die Geheimhaltung viel Mißtrauen und Ablehnung gebracht. Nachdem jedoch namhafte Wissenschaftler, vor allem Prof. Nonnenbruch, Prof. Urban, früher schon Prof. Küppers, Prof. Vogt und andere sich für das Verfahren eingesetzt haben, hat es doch Eingang in die Therapie gefunden.

Mein Vortrag soll nun dazu dienen, jedem Kollegen die Anwendung des FH-Verfahrens zu ermöglichen. Bisher standen einer allgemeinen Anwendung z. T. kaum zu überwindende Hindernisse entgegen. Hätte Zajicek die Herstellung seiner FH-Salbe bekanntgegeben und wäre das Verfahren daraufhin allgemein aufgenommen worden, so hätte das Material in den Schlachthöfen niemals ausgereicht, um den Kollegen auch nur annähernd die Durchführung einer ausreichenden FH-Behandlung zu ermöglichen; darauf komme ich später zurück.

Wann soll man nun das FH-Verfahren anwenden. Fast möchte ich antworten: „Überall da, wo man mit anderen Mitteln nicht weiterkommt. In allen scheinbar therapie-resistenten Fällen." Sie wollen nicht weitschweifige theoretische Erörterungen über den Wirkungsmechanismus hören, auch nicht endlose Vorlesungen von Krankengeschichten. Gestatten Sie mir deshalb, daß ich gleich einige Indikationen für die FH-Behandlung nenne und dann an Hand von Bildern und ganz kurzen Berichten zeige, was das Verfahren leisten kann.

Zunächst sollte man das FH-Verfahren immer dort anwenden, wo die Durchblutung gestört ist; denn hier

ZELLULARTHERAPIE, GEWEBETHERAPIE, FRISCHDRÜSENTHERAPIE

Aus der Frauenabteilung des Krankenhauses der Volkspolizei Berlin (Chefarzt: Dr. med. E. Krausold):

Anwendung der Gewebetherapie bei gynäkologischen Erkrankungen

Von Dr. med. Fr. DRECHSLER, Facharzt für Frauenkrankheiten und Geburtshilfe

In den letzten Jahren finden sich im Schrifttum in zunehmendem Maße Arbeiten, die über die Verwendung menschlicher und tierischer Gewebe bei der Behandlung von Erkrankungen berichten. Kliniker der verschiedensten Fachgebiete teilen einerseits Erfolge, andererseits Mißerfolge mit.

So verschieden die zur Therapie verwendeten Ausgangsmaterialien sind, so unterschiedlich sind auch die Anschauungen über den Wirkungsmechanismus der Gewebetherapie. Eine einheitliche, experimentell genügend erhärtete, allen Gegenargumenten standhaltende theoretische Konzeption des Wirkungsmechanismus der Gewebetherapie, die imstande ist, die Fülle der widerspruchsvollen Tatsachen der praktisch gewonnenen Ergebnisse zu systematisieren und in jedem Einzelfalle überzeugend zu erklären, konnte sich bis zum heutigen Tage noch nicht durchsetzen. Die Dinge befinden sich in Fluß.

Während unserer eigenen Arbeit im letzten Jahr erhärtete sich in unserer Vorstellung der Gedanke, daß dem Nervensystem in seiner Gesamtheit die dominierende Rolle bei der Überwindung des Krankheitsgeschehens im menschlichen Organismus zukommt. Auch bei der Klärung des Wirkungsmechanismus der Gewebetherapie muß diese dominierende Rolle des Nervensystems, unserer Ansicht nach, beachtet werden. Bestärkt wurden wir in unserer Anschauung durch die Arbeit Brshosowskis [1], der über günstige Beeinflussung verschiedener Krankheiten nach Implantation von Fäden aus Glas berichtet, die er an Stelle des üblich verabreichten Gewebepräparates in den menschlichen Organismus einführte und für die Dauer von drei Wochen in der Wunde beließ. Die Ergebnisse seiner Arbeit zeigten einen ähnlichen Prozentsatz Heilung und Besserung wie diejenigen anderer Autoren, die Gewebeimplantate verabreichten.

Wenn man Brshosowskis Annahme teilt, daß Glas keine resorbierbaren Stoffe enthält, so wird man sich seiner Ansicht nicht verschließen können, daß die durch die Implantation geschaffenen Wundhöhlenwände ein neues Rezeptorenfeld darstellen und daß von diesem Rezeptorenfeld Nervenimpulse ausgehen. Das Implantat, sei es nun ein Glasfaden oder irgendein Gewebepräparat, erregt die Rezeptoren auf physikalischem oder chemischem Wege, es entstehen Nervenimpulse in der Peripherie, die ihrerseits auf die Hirnrindenzentren einwirken. Auf reflektorischem Wege erfolgt die die Defensivkräfte des Organismus stimulierende Antwortreaktion. Wenn Brshosowski recht hat, dann könnte man individuelle Unterschiede in der Reaktion auf die Gewebetherapie mit Unterschieden im Funktionszustand des Nervensystems des jeweiligen Patienten begründen. Wir halten es für möglich, auf diese Weise eine Erklärung dafür zu finden, daß der eine Patient auf die Implantation anspricht und der andere auch bei mehrfacher Implantation negativ reagiert. Weiterhin, daß derselbe Patient zu bestimmten Zeiten auf die Implantation positiv, negativ oder überhaupt nicht reagiert.

Wenden wir uns nun den Arbeiten zu, die sich mit speziell gynäkologisch-therapeutischen Fragen beschäftigen. Auch hier werden verschiedene Behandlungsmethoden angewandt. Niehans [2] berichtete über Erfolge mit seiner Methode. Bei Filatow [3] wird auf die Behandlung entzündlicher Erkrankungen der weiblichen Genitale hingewiesen. Die Anzahl der Indikationen für die Gewebetherapie auf gynäkologischem Gebiet vermehren sich. Freytag [4] weist in ihrer Arbeit darauf hin, daß französische Autoren über die Behandlung des Menopausensyndroms bei Versagen hormonaler Therapie und schmerzhafter Oligomenorrhoe geschrieben haben. Wollmann [5] berichtet über seine Erfahrungen mit Placentormon der Firma Labopharma. Er behandelte verschiedene gynäkologische Erkrankungen erfolgreich mit diesem Placentarextrakt. Wir stimmen seinen Beobachtungen bei der sekundären Amenorrhoe auf Grund unserer eigenen Erfahrungen in einzelnen Fällen zu. An dieser Stelle sei auch auf die Arbeit von Krüger [6] aus der Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin verwiesen, der dasselbe Präparat zur vorübergehenden subjektiven Besserung bei Patienten mit inoperablen Tumoren mit Erfolg anwandte.

Trotz der Verschiedenheit der angewandten Behandlungsmethode und der außerordentlichen Breite der Indikationsstellung zur Gewebetherapie in der Medizin, sieht man eigentlich immer wieder ähnliche Ergebnisse in der Wirkung der verschiedenen Gewebetherapieformen. Junghans [7] berichtete auf der 46. Tagung der Nordwestdeutschen Gesellschaft für Gynäkologie 1952 über günstige Ergebnisse nach Implantation von menschlicher Placenta bei Regulationsstörungen im Hypophysenzwischenhirnsystem bei primärer und sekundärer Amenorrhoe und klinischen Symptomen einer hypophyseren Unterfunktion nach Schwangerschaft. Schon 1950 wurden in der Tschechoslowakei die Arbeiten Hanouseks [8], in der UdSSR 1953 die Arbeit L. O. Riziks [9] und 1954 die N. P. Rudjuks [10] veröffentlicht. Die drei letztgenannten Arbeiten beschäftigen sich mit der Behandlung von Cervixerosionen (Ektopien).

Für unsere eigenen Arbeiten gaben die Erfahrungen F. T. Wikaljuks [11], die er in der sowjetischen Zeitschrift „Geburtshilfe und Gynäkologie" 1951, Heft 6 publizierte, den Ausschlag. Er behandelte entzündliche Unterleibserkrankungen und die Dysmenorrhoe bei 250 Kranken erfolgreich mit einer Methode der Gewebetherapie, die wir unserer Arbeit zugrunde legten und später ausführlich beschreiben werden. Schon aus dem Titel seiner Arbeit „Ambulante Gewebetherapie in der Gynäkologie" sehen wir, daß die überwiegende Zahl der

Als Vortrag auf der Deutschen Therapiewoche 1954 in Karlsruhe am 3. Kongreßtag unter dem Präsidium von Herrn Prof. Dr. Uhlenbruck, Köln, gehalten.

Patienten nicht stationär behandelt wurde. Angeregt durch die Literatur und unbefriedigt von den Ergebnissen der üblichen physikalischen und medikamentösen Heilmethoden bei der konservativen Therapie chronischer entzündlicher Adnexerkrankungen und der Dysmenorrhoe wendeten wir seit dem Sommer 1953 die Gewebetherapie in unserer Klinik an.

Gestatten Sie mir einige Bemerkungen zur Frage der Gewinnung und Aufbereitung des Materials. Zur Implantation gelangte Eihaut, die, nachdem die Placenta geboren war, von ihr abgeschnitten und mit Leitungswasser von Blutkoageln befreit wurde. Die so gewonnene Eihaut zerkleinerten wir in Portionen zu 4—5 g und legten diese in 2%ige Chloraminlösung für die Dauer von 7 Tagen. Die Chloraminlösung wechselten wir täglich. Am 8. Tage waren die Eihäute fertig zur Einpflanzung. Im Gegensatz zu der von Filatow angegebenen Methode der Vorbehandlung der Gewebepräparate wird bei dieser Methode das Material nicht unterkühlt, sondern bei Zimmertemperatur aufbewahrt, Die Eihaut bekam im Laufe der Tage, in denen sie in der Chloraminlösung lag, eine ganz hell-weißliche Farbe. Vor der Implantation des einzelnen Stückes wurde dieses in einer Petrischale mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und anschließend steril abgetrocknet. Während der Konservierungszeit der Eihäute in der Chloraminlösung vom 1.—7. Tage zeigten wiederholte bakteriologische Kontrollen sterile Kulturen, es konnten keine pathogenen Keime nachgewiesen werden.

Zusätzlich verwendeten wir Placentarextrakt, der nach den Herstellungsvorschriften von Filatow [3] von unserer Apotheke zubereitet wurde. Der fertige Extrakt kam in Ampullen zu 5 ccm. Diese Ampullen wurden für eine Stunde lang bei 120° C sterilisiert. Die Haltbarkeit des Extraktes beträgt bei dieser Aufbereitung und Kühllagerung etwa ein halbes Jahr. Eine Analyse dieses von uns hergestellten Extraktes durch das Institut für experimentelle Endokrinologie der Humboldt-Universität Berlin zeigte, daß in diesem Extrakt kein Choriongonadotropin und keine oestrogenen Hormone gefunden wurden.

Zur Technik der Implantation einige Worte: Aus praktischen Gesichtspunkten wählten wir das Gebiet des oberen Unterbauches rechts oder links zur Einpflanzung. Nach vorheriger Desinfektion des Wundgebietes mit Jodlösung infiltrierten wir 40 ccm einer 1%igen Jenacain-Suprareninlösung und legten, nach entsprechender Wartezeit, in dem infiltrierten Gebiet einen 1—1½ cm langen Hautschnitt, der bis ins Unterhautzellgewebe reichte. Mittels einer leichtgebogenen Kornzange wurde dann stumpf ein Kanal von etwa 3—4 cm Länge in Fortsetzung der Schnittrichtung in mittlerer Höhe subcutan geschaffen und die Kornzange leicht gespreizt. Die Durchgängigkeit des Tunnels prüften wir mit einer anatomischen Pinzette. Nun erfolgte die Einführung des oben beschriebenen Gewebeimplantates in den Tunnel. Die anatomische Pinzette verbleibt im Cavum und hält das Implantat dort fest, während die Kornzange vorsichtig herausgezogen wird. Die erste Knopfnaht mit Catgut 2 wird gelegt, die Pinzette entfernt und die Wunde durch zwei weitere Nähte verschlossen. Nochmals Desinfektion des Wundgebietes mit Jodlösung, anschließend Mastixverband.

Der weitaus größte Prozentsatz unserer Patienten wurde ambulant behandelt, die Implantation aber in jedem Falle unter den eben beschriebenen gleichbleibenden aseptischen Bedingungen im Operationssaal vorgenommen. Nach dem Eingriff begaben sich die Patienten zu Fuß nach Hause. Wiederholung der Implantation erfolgte jeweils in sechswöchigen Abständen. Wir erhielten folgende Ergebnisse (Tab. 1):

Tabelle 1: Übersicht der Ergebnisse der Anwendung der Gewebetherapie bei 42 Patientinnen mit chron. Adnexitis und Parametritis.

Befinden nach Monaten	Anzahl der Befragten	%	geheilt		gebessert		unverändert		neue Beschwerden		verschlechtert	
			i. Z.	%	i. Z.	%	i. Z.	%	i. Z.	%	i. Z.	%
1	42	100 %	4	9,5 %	19	45,2 %	17	40,5 %	—	—	2	4,8 %
3	19	45,2 %	5	26,4 %	6	31,5 %	5	26,4 %	2	10,5 %	1	5,2 %
6	18	42,8 %	8	44,5 %	3	16,6 %	4	22,2 %	1	5,6 %	2	11,1 %

Tabelle 2: Übersicht der Ergebnisse der Anwendung der Gewebetherapie bei 20 Patientinnen mit Dysmenorrhoe.

Befinden nach Monaten	Anzahl der Befragten	%	geheilt		gebessert		unverändert		neue Beschwerden		verschlechtert	
			i. Z.	%	i. Z.	%	i. Z.	%	i. Z.	%	i. Z.	%
1	20	100 %	5	25 %	10	50 %	4	20 %	1	5 %	—	—
3	11	55 %	3	27 %	5	45 %	2	18 %	1	9 %	—	—
6	4	20 %	2	50 %	—	—	1	25 %	1	25 %	—	—

Faßt man geheilte und gebesserte Patienten zu einer Gruppe zusammen und stellt diese der Gruppe derjenigen Patienten gegenüber, bei der die Gewebetherapie keine positive Beeinflussung erreichen konnte, so sieht man, daß der überwiegende Prozentsatz der behandelten Patienten positiv auf die Gewebetherapie reagiert. Verfolgt man den Prozentsatz der geheilten und gebesserten Patienten auf dieser Tabelle während der Dauer von 6 Monaten, so wird ersichtlich, daß ein prozentualer Anstieg von 54,7% nach 4 Wochen auf 61,1% nach 6 Monaten erfolgte. Die meisten in dieser Abbildung aufgeführten Patienten sind vor der Anwendung der Gewebetherapie schon jahrelang erfolglos mit anderen Mitteln, ja sogar wiederholten Moorbadekuren behandelt worden.

Besonders eindrucksvoll ist die Wirkung der Gewebetherapie bei der Dysmenorrhoe. Das geht aus Tabelle 2 hervor.

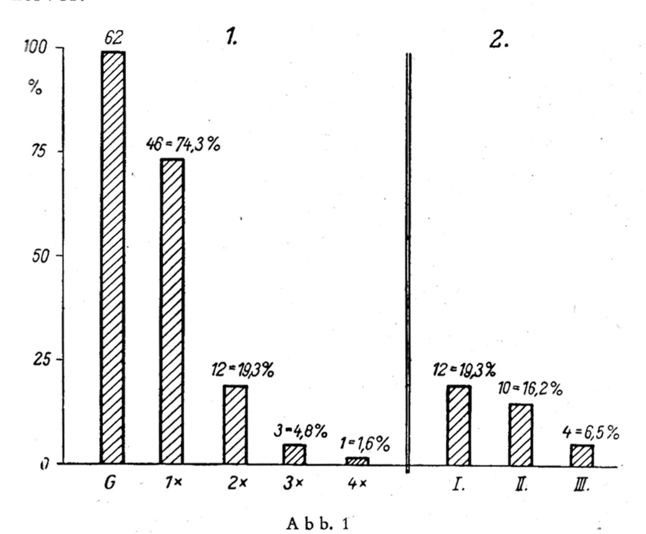


Abb. 1

1. Darstellung der Häufigkeit der bei den einzelnen Patienten vorgenommenen Implantationen,
2. der Anzahl der komplexen Anwendung von Injektion und Implantation (I), des Auftretens von Temperaturen (II) nach Implantation und Injektion und von Sequestrierung (III) des Implantates. Gesamtzahl (G): 62 Pat. = 100 %).

Neben diesen Tabellen, die den Einfluß der Gewebetherapie bei mit Adnexitis und Dysmenorrhoe erkrankten Patienten demonstrieren, möchte ich Ihnen noch einige Einzelfälle anderer Indikation schildern.

Fall 1: 31jährige Nullipara. Reduziertes E. Z. und K. Z., vegetativ stigmatisierte Patientin. Seit ca. 15 Jahren starke dysmenorrhoesche Beschwerden und auch außerhalb der Periodenblutung Kreuz- und Unterleibsschmerzen. Seit 3 Jahren kinderlos verheiratet, es besteht seit dieser Zeit Kinderwunsch.

Befund bei Beginn der Behandlung: Kolposkopisch: Mittelbreite U mit ketopischen Inseln, kein Anhalt für atypisches Epithel. Palpatorisch: Uterus normal groß, normale Konsistenz, anteflektiert-antevertiert, in Mittelstellung, rechte Adnexe verdickt, druckschmerzhaft, an der Beckenwand fixiert. Parametrien beiderseits frei, Douglas frei, linke Adnexe normal groß. Diagnose: chronische Adnexitis rechts, Dysmenorrhoe-Sterilität.

Behandlung: Dezember 1953 Implantation von 5 g Eihaut im rechten Unterbauch. Die folgende Periodenblutung im Januar 1954 ist stärker als sonst und weniger schmerzhaft als vordem. Nach Ablauf von 8 Wochen, im Februar 1954, fühlt sich die Patientin völlig beschwerdefrei. Die vorher geklagten Beschwerden, sowohl bei der Periode als auch im Intermenstrum, sind nicht mehr nachweisbar. Gewichtszunahme 5 kg, gesteigertes Schlafbedürfnis. Anfang April 1954 typische Symptome für Gravidität. Letzte Periode 13. März 1954. Untersuchungsbefund Ende April 1954 ergibt Gravidität mens II a, der Palpationsbefund wurde durch Krötentest bestätigt. Im Juni 1954 8tägige stationäre Behandlung wegen abortus imminens mens III. Danach im weiteren Verlauf intakte Gravidität. Patientin befindet sich jetzt im 6. Monat einer Schwangerschaft.

In einem weiteren Fall von Sterilität bei chronischer Adnexitis einer 41jährigen 1-Para, die wir drei Jahre lang konservativ, sowohl ambulant als auch stationär und mit Moorbadekuren, behandelten, wurde nach der dritten Implantation bei subjektiver Besserung der Beschwerden die Schwangerschaft festgestellt. Die Patientin befindet sich zur Zeit ebenfalls im 6. Monat einer intakten Gravidität.

Fall 2: 21jährige Nullipara, seit einem Jahr in Behandlung wegen primärer Amenorrhoe.

Befund bei Beginn der Behandlung: Kolposkopisch: O bis in den Cervicalkanal, kleine konische Portio, wenig klarer Cervicalschleim. Palpatorisch: Hypoplastischer Uterus mit fingerhutgroßem Corpus. Diagnose: Primäre Amenorrhoe.

Behandlung: Nach Injektion von insgesamt 40 mg Oestrastilben D und 40 mg Proluton trat eine einmalige viertätige Periodenblutung auf. Danach 8 Wochen Amenorrhoe. In 2tägigen Abständen wurde nun je 5 ccm Placentarextrakt nach Filatow intragluteal injiziert. Nach der 5. Injektion 4 Tage anhaltende normal starke Periodenblutung. Der Extrakt wurde für die Dauer von 8 Wochen gespritzt, insgesamt 24 Injektionen. Vom Tage der ersten Injektion ab kam es zu 8wöchentlichen, regelmäßigen, 4 Tage anhaltenden Periodenblutungen. Die Beobachtungszeit dieser Patientin beträgt 8 Monate. Eine wesentliche Änderung des Palpationsbefundes trat nicht ein.

Fall 3: 46jährige Nullipara kommt Anfang Januar 1954 wegen klimakterischer Beschwerden in die Sprechstunde. Es besteht Amenorrhoe und starke Hitzewallungen. Die Patientin fühlt sich körperlich matt und klagt über erhebliche Einschränkung der Leistungsfähigkeit während der Ausübung ihres Berufes. Am 15. Januar 1954 Implantation von 4 g Eihaut. Vom 23. Januar ab, also schon nach 8 Tagen, vollständiges subjektives Wohlbefinden mit nie zuvor gekannter körperlicher Frische und Konzentrationsfähigkeit. Keinerlei Hitzewallungen, aber auch kein erneutes Auftreten der Periodenblutung. Beobachtungszeit 6 Monate.

Fall 4: Bei dieser Patientin wendeten wir die Gewebetherapie an, indem wir die nach der oben beschriebenen Methode konservierte Eihaut lokal applizierten. 29jährige I-Para kommt in die Sprechstunde wegen Fluor, der seit der Geburt des Kindes (3 Jahre) besteht.

Kolposkopisch: Ausgedehnte cirkuläre Ektopie, erheblicher Fluor von weißlicher Farbe und zäher Konsistenz im Cervicalkanal und in der Vagina. Palpatorisch: Uterus normal groß, von normaler Konsistenz, in Mittelstellung anteflektiert-antevertiert, Adnexe, Parametrien, Douglas frei.

Im Abstand von 4 Tagen Einlage eines Mulltupfers, über dem eine 5 g schwere Eihaut mit Hilfe von 4 Pinzetten ausgespannt wird. Nach Einlage der ersten Eihaut sieht man kolposkopisch am dritten Tage nach der Anfangsuntersuchung von der rechten Seite der Portio her das Plattenepithel streifenförmig in die Ektopie einwachsen. Nach Einlage der zweiten Eihaut wird kolposkopisch festgestellt, daß das Plattenepithel von allen Teilen der Portio her konzentrisch in die Ektopie einwächst. Nach Ablauf von 14 Tagen ist eine vollständige Epithelialisierung der großen cirkulären Ektopie erfolgt. Beobachtungszeit 6 Monate.

Zum Schluß noch einige Worte darüber, wie der menschliche Organismus auf die Implantation und Injektion reagiert. Das Allgemeinbefinden unserer Patienten nach der Implantation war außerordentlich unterschiedlich. Es kristallisierten sich drei Gruppen heraus. Einer-

seits beobachteten wir Patienten ohne jede Reaktion. Trotz des Eingriffs konnte der Patient am folgenden Tage ungehindert zur Arbeit gehen. Dieser Gruppe gehörten etwa die Hälfte unserer behandelten Patienten an. Der kleinere Teil reagierte, wie schon aus der Tabelle hervorgeht, mit Temperaturen. Die Temperaturen bewegten sich zwischen 37° und 38° C für die Dauer von zwei Tagen, um dann in allen Fällen zur Norm abzusinken. Bei dieser zweiten Gruppe der Patienten trat eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes im Verhältnis zum Befinden vor dem Eingriff ein. Eine gewisse Mattigkeit ergriff den gesamten Organismus, die Patienten empfanden, daß ihre Glieder bleischwer waren, und es wurde uns wiederholt mitgeteilt, daß ein eigenartiges Druckgefühl im Kopf während der Temperaturerhöhung bestände. Wir schrieben diese Patienten für die Dauer von 8—14 Tagen krank. Nach Ablauf dieser Zeit kehrte bei allen Patienten zumindest das alte, vor der Implantation vorhandene subjektive Befinden zurück. Gelegentlich wurde sogar schon nach Ablauf dieser Zeit gesteigertes Wohlbefinden mit einer Vermehrung der beruflichen Leistungsfähigkeit festgestellt. Eine dritte Gruppe zeigte Übergänge zwischen den beiden eben beschriebenen Reaktionen. In Einzelfällen ließ sich schon am folgenden Tage nach der Implantation auffällige Klarheit des Kopfes, gesteigerte Durchblutung des Gesamtorganismus und eine allgemeine Erhöhung der Leistungsfähigkeit feststellen. Länger anhaltende eingreifende Veränderungen des Allgemeinbefindens oder sogar Todesfälle wie sie B e n n h o l d [12] beschreibt, beobachteten wir bei der Anwendung der von uns beschriebenen Methode der Gewebetherapie nicht.

An lokalen Erscheinungen fanden wir bei der Mehrzahl der Behandelten eine deutliche Verstärkung des Fluor Vaginalis, der nach Angaben der Patienten übel roch. Bei Einstellung im Spiegel zeigte sich zäher, weißer Fluor in reichlicher Menge im Cervicalkanal. Der Fluor nahm etwa nach 8—14 Tagen an Menge ab, wurde wäßrig, und bei kolposkopischer Betrachtung fand man ihn glasklar. Die Regel wurde bestätigt durch Ausnahmen, durch Patienten, die keinerlei Veränderung in der Absonderung zeigten. Die vor dem Eingriff geklagten Unterleibs- und Kreuzschmerzen verstärkten sich in der ersten Woche nach der Implantation, um dann allmählich nach etwa vier Wochen entweder völlig zu verschwinden, oder noch verringert in Erscheinung zu treten.

Der Zustand der subjektiven Besserung der Beschwerden der Patienten scheint uns nicht unmittelbar von der Zahl der durchgeführten Implantationen abhängig zu sein. Wir sahen sowohl beschwerdefreie Patienten nach der ersten Implantation als auch Patienten, die erst nach mehreren Implantationen Besserung zeigten. In einem Falle wurde bei sonst völlig unverändertem Allgemeinbefinden ein Gesichtsexanthem nach der ersten Implantation für die Dauer von vier Wochen beobachtet.

Die I m p l a n t a t i o n s w u n d e : Sie heilte in der Mehrzahl der Fälle reizlos, die Catgutfäden stießen sich innerhalb der ersten 8 Tage ab, gelegentlich auftretende geringste Fadeneiterungen am dritten Tage wurden mit einem Penicillinpuderverband beseitigt. Die Mehrzahl der Patienten wies in den ersten Tagen in der Wundumgebung eine entzündliche Rötung in etwa Fünfmarkstückgröße auf, die ohne besondere Behandlung rasch wieder abklang. Eine Sequestrierung mit Abstoßung des Implantates am 5. Tage in toto konnten wir bei normalem Allgemeinbefinden beobachten, ohne daß es dabei zu einer Eiterung kam. Trotz der Abstoßung blieb der Heilerfolg nicht aus. Die Patientin ist seit 6 Monaten beschwerdefrei. Drei andere Patienten sonderten aus der Wunde Gewebeflüssigkeit ab, die Wundumgebung war dabei nur mäßig entzündet. An einer Stelle öffnete sich die Wunde ein wenig und heilte nach einigen Tagen per secundam ohne Eiterung ab.

Die R e g e l b l u t u n g e n : Nach der Gewebetherapie fanden wir öfters eine Veränderung im Blutungstyp. Im Falle von Menorrhagien zeigte sich eine Normalisierung und zeitlich kürzere Dauer der Blutung. Bei Oligomenorrhoe fanden wir nach der Implantation gelegentlich eine normalstarke Periodenblutung von normaler Dauer. Andere Patientinnen, die sonst normal menstruierten, teilten uns mit, daß eine vorübergehende Verstärkung der Blutung bei zeitlich längerer Dauer auftrat. Veränderungen im Palpationsbefund konnten nur in einigen Fällen beobachtet werden. Die Rückbildung von verdickten Adnexen oder die Verkleinerung entzündlicher Tumoren zeigte sich, wenn sie überhaupt zu finden war, meist erst nach Monaten. Bei einigen Patienten, die subjektiv nach der Implantation beschwerdefrei waren, war der Palpationsbefund noch völlig unverändert.

Obwohl die Anzahl der mit unserer Methode der Gewebetherapie behandelten Patientinnen noch gering ist, kann man bei kritischer Betrachtung abschließend etwa soviel sagen: Die Gewebetherapie ist eine außerordentlich aktive Heilmethode. Bei gewissenhafter Auswahl der Patienten für diese Therapie ist es lohnenswert sie auch bei gynäkologischen Erkrankungen anzuwenden. Hier kommen vor allem chronische entzündliche Unterleibserkrankungen, die jahrelang mit anderen Mitteln, sogar Badekuren, erfolglos behandelt worden sind, und die Dysmenorrhoe in Betracht. Einem bestimmten Prozentsatz von „hoffnungslosen" Patienten kann auf diese Weise doch noch geholfen werden.

Wir sind der Meinung, daß die Gewebetherapie sich in breiterem Maße durchsetzen wird, wenn durch eine größere Anzahl von Behandelten und die Verbesserung der Methodik selbst eine Bestätigung dieser hier von uns aufgezeigten Ergebnisse durch andere Kollegen erfolgen wird. Darüber hinaus werden wir sicherlich noch mehr Erfolg haben, wenn wir eines Tages in der Lage sind, den allgemeinen und speziellen Funktionszustand des Nervensystems im jeweiligen Einzelfalle objektiv zu testen und damit die Reaktionsmöglichkeit des Organismus vorauszusehen. Bis dahin wird man wohl mit viel Geduld und Liebe zur Sache weiterhin versuchen müssen, die Gesetzmäßigkeiten hinter den empirisch gewonnenen Tatsachen aufzuspüren.

Zusammenfassung

Es wird auf die Frage des Wirkungsmechanismus der Gewebetherapie eingegangen. Unter Hinweis auf die dem Verfasser zugänglichen deutschen und ausländischen Arbeiten, wird das eigene therapeutische Handeln begründet. Der Verfasser schildert das Material, das zur Implantation verwendet wird, seine Gewinnung und

Aufbereitung. Verwendung fand in 2%iger Chloraminlösung 7 Tage vorbehandeltes Amnion vom Menschen und Placentarextrakt, hergestellt nach den Vorschriften Filatows. Wiederholung der Implantation erfolgte jeweils in 6wöchigen Abständen. Die Ergebnisse bei chronischer Adnexitis und bei Dysmennorrhoe werden bei insgesamt 62 Patienten in tabellarischer Übersicht gezeigt. Außerdem schildert der Verfasser einige Einzelfälle. Es handelt sich um Patienten mit primärer Amenorrhoe bei Hypoplasie, klimakterischen Beschwerden, Sterilität und die Behandlung der ausgedehnten Ektopie. Abschließend werden die verschiedenen Reaktionsmöglichkeiten des Organismus auf die Gewebetherapie besprochen, die bei der vom Verfasser geübten Methode der Gewebetherapie aufgetreten sind.

Literatur

[1] Brshosowski A. G.: Ursprung und Mechanismus der Heilwirkung der Gewebetherapie. Dtsch. Ges. Wes. Heft 5, 1954 (Faltbeilage).
[2] Niehans Paul: 20 Jahre Zellulartherapie. Beiheft zur Med. Klinik 10, 11, 13, 1952.
[3] Filatow W. P.: Die biologischen Grundlagen der Gewebetherapie. Sowjetwissenschaft Naturwissenschaftliche Abteilung 1, 46, 1952.
[4] Freytag A.: Filatows Gewebetherapie und ihre Beurteilung im ausländischen Schrifttum. Die Pharmazie 8, 6, 508-518, 1953.
[5] Wollmann H.: Zellular- und verwandte Therapie in der Praxis: Berliner Ärzteblatt 11, 230. 1954.
derselbe: Therapeutische Erfahrungen in der Gynäkologie mit einem injizierbaren Placentaextrakt. Med. Klinik 23, 925-927, 1954.
[6] Krüger H. H.: Klinische Erfahrungen mit einem intramuskulär-injizierbarem Extrakt aus Humanplacenta bei der Behandlung inoperabler Tumoren. Ärztliche Wochenschrift 8, 35, 841, 1953.
[7] Junghans: Die Implantation von menschlicher Placenta bei Regulationsstörungen im Hypophysenzwischenhirnsystem. Ref. in Geburtshilfe und Frauenheilkunde 9, 826, 1952.
[8] Hanousek: Cesk. gyn. 15, 7, 1950 u. Lek. listy 6, (zit. nach Freytag) 1951.
[9] Rizik L. O.: Heilung von Kranken mit Erosionen der Gebärmutter durch Auflegen von Eihaut auf den Gewebedefekt. Geburtshilfe und Gynäkologie 6, 1953 (russ.).
[10] Rudjuk M. P.: Gewebetherapie bei Erosionen des Gebärmutterhalses. Geburtshilfe und Gynäkologie 2, 79, 1954 (russ.).
[11] Wikaljuk F. T.: Ambulante Gewebetherapie in der Gynäkologie. Geburtshilfe und Gynäkologie 6, 30, 1951, (russ.); Ref. in deutsch: Archiv für med. Literatur der Arbeitsgemeinschaft med. Verlage G.m.b.H. Berlin C 2, Neue Grünstraße 18, Sachgebiet 14, 1952.
[12] Bennhold H.: Gefahren der Frischzellentherapie, Dtsch. Med. Wschr. 17, 407, 1954.

Anschrift des Verfassers:
Berlin N 4, Kieler Str. 6/9

Klinische Erfahrungen mit Frischplacentaeinreibungen in der Frauenheilkunde

Von Dr. med. E. H. KRÜGER, Univ.-Frauenklinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle/Saale

Unsere Erfahrungen mit Frischplacentaeinreibungen fußen auf Beobachtungen, die seit 1946 auf Veranlassung von Prof. Mestwerdt, angeregt durch die Mitteilungen Zajiceks, in Jena, Greifswald und Halle gemacht wurden. Anlaß zu dieser stets zugänglichen Behandlungsart gab das in den Nachkriegsjahren völlige Fehlen von Hormonpräparaten und die seinerzeit rasch zunehmenden ovariellen Funktionsstörungen, meist als sek. Amenorrhoe in Erscheinung tretend. Daß wir auch heute die Placentaschmierkur im klinischen Betrieb anwenden, mag ausdrücken, daß wir in ihr mehr als einen Behelf in Notzeiten sehen.

Bei der Schmierkur wird die Placenta, so wie sie ist, unverändert dem Organismus transcutan zugeführt (pro Einreibung mengenmäßig etwa 8 g Placentagewebe). Die frische Placenta wird hierzu mehrmals durch einen Fleischwolf gedreht. Man hat dann eine breiige Masse, die mit einem indifferenten Quellstoff (z. B. Adulson) und mit einem Geruchskorrigenz (Rosmarienöl) vermengt wird. Dieser so präparierte Placentabrei, der im Kühlschrank etwa 8 Tage halt- und verwendbar bleibt, wird durch Klopfmassage 1—3 mal täglich während 3—4 Wochen in Rücken- und Bauchhaut einmassiert. Selbstverständlich dürfen nur Placenten von WAR-negativen Frauen verwandt werden. Die Schmierkur ist ungefährlich und kann auch durchaus ambulant durchgeführt werden. Über die Dosierung läßt sich, solange ein exaktes Bestimmungsverfahren für den Hormongehalt in der Placenta nicht bekannt ist, schwer etwas aussagen. Überdosierungen sind bei der angegebenen Methodik nicht zu befürchten. Die transcutane Einreibung in der beschriebenen primitiv einfachen Handhabung hat sich uns als gut wirksam erwiesen. Worauf die Wirkung eingeriebenen Placentabreis definitiv beruht, ist unklar. Gesichert scheint die hormonale Wirksamkeit der Placentainkrete (Follikel-, Corpus luteum-, Chorion-Hormon). Möglicherweise haben Fermente und Vitamine in der Placenta eine Bedeutung für ihre therapeutische Wirksamkeit. Wir benutzten zur Schmierkur nur reife, also überalterte Placenten. Es liegt im Bereich der Möglichkeit, daß sich mit jüngeren, weniger alten Placenten bessere Ergebnisse erzielen lassen. In dieser Richtung haben wir keine Erfahrungen sammeln können.

Tabelle 1: Behandlungsergebnisse mit der Frischplacentaschmierkur bei 105 sek. Amenorrhoen

Positiv:	Zweifelhaft:	Negativ:
72	23	10
Bei 45 Frauen cyklusgerechte Blutungen	Unvollständ. Kur: 14	Kein Erfolg: 5
6 nach 2jähriger 3 nach 3jähriger Amenorrhoe	Verschollene: 9	Erfolg erst bei anschl. Hormongaben: 5

In Tabelle 1 sind die Behandlungsergebnisse bei 105 sek. Amenorrhoen zusammengestellt und nach positivem, zweifelhaftem und negativem Ergebnis geordnet. Bei 25 dieser Frauen waren intensive Hormongaben erfolglos vorausgegangen. Sie sehen, daß 45mal spätestens 4 Wochen nach Abschluß der Placentaschmierkur eine genitale Blutung mit regelmäßiger Wiederkehr eintrat. Bei den Blutungen, die sich bei den restlichen 27 der unter positiv zusammengefaßten Frauen nur einmal nach Behandlungsbeginn einstellten, sich aber nicht in cyklusgerechten Abständen spontan wiederholten, dürfte es sich nicht um eine echte Menstruationsblutung, sondern vielmehr um eine Blutung per diapedesin ohne Schleimhautzerfall gehandelt haben. In jedem Fall aber wird ein stimulierender Impuls auf die ovarielle Tätigkeit ausgeübt, der sich in der Blutung ausdrückt und der oftmals

ausreicht, um den gestörten Cyklus wieder in Gang zu bringen und zu erhalten.

Die besten und meisten Erfolge lassen sich in den Fällen erzielen, in denen die sek. Amenorrhoe nicht länger als ein halbes Jahr bestanden hat; es konnten aber auch 6 sek. Amenorrhoen nach 2jähriger und 3 nach 3jähriger Dauer erfolgreich mit Placentaeinreibungen behandelt werden.

Man kann der Meinung sein, daß die während oder nach der Behandlung eingetretene Blutung auch rein nervös-reflektorisch oder psychisch bedingt sein könne und nicht der Ausdruck einer hormonalen Wirkung sein muß. Sicherlich. Dennoch halten wir das Letztere für wahrscheinlicher. Hierfür spricht zweierlei: 1. haben wir durch Einreibung indifferenter Salben, und auch mit Placentolsalbe, nie einen Blutungseffekt gesehen; und 2. ließen sich bei den die Schmierkur ausübenden Schwestern sehr oft Cyklusstörungen feststellen, wodurch es manchmal nötig wurde, diese Frauen von der Ausübung der Schmierkur zu befreien. Zugleich ist dies ein augenfälliger Beweis für die transcutane Wirksamkeit der Placentamedikation. Es wird dem Organismus ein Frischhormongemisch hierdurch zugeführt, aus welchem er sich das ihm für die ovarielle Funktionsaufrechterhaltung fehlende oder in ungenügender Menge verfügbare Hormon herausgreift und verwertet. Diese Anschauung würde sich mit der Tatsache gut vereinbaren lassen, daß Totalextrakte, wie z. B. Ovibion, bei ovarieller Unterfunktion oft bessere Erfolge zeigen, als sie sich durch isolierte Hormongaben erzielen lassen.

Ein zweites Anwendungsgebiet für Einreibungen mit Frischplacenta ist ihre laktationshemmende Wirkung, ein Effekt, der aus dem Tierreich schon seit dem 16. Jh. bekannt ist. Mestwerdt hat bei Frischentbundenen, die aus anderen Gründen nicht stillen sollten, das Einschießen der Milch durch täglich 3maliges Einreiben der Brüste mit Placentabrei, gleich post partum beginnend, hintanzuhalten gesucht. Sonst geschah mit der Brust und der Wöchnerin nichts, kein Hochbinden, kein forciertes Abführen, keine Flüssigkeitsbeschränkung. In Tabelle 2 sind die Ergebnisse solchen Vorgehens bei 57 Wöchnerinnen zusammengestellt. Dieses

Tabelle 2: Laktationshemmende Wirkung durch Frischplacentaeinreibungen bei 57 Wöchnerinnen

Kein Milcheinschießen	Vorübergehendes Milcheinschießen	Versagen
in 36 Fällen	in 20 Fällen	in 1 Fall (Mastitis)

Verfahren erweist sich aber nur dann als zuverlässig, wenn innerhalb der ersten 12 Stunden post partum mit den Einreibungen begonnen wird. So glauben wir, den einen Versager darauf zurückführen zu können, daß hier mit der Schmierkur erst etwa 30 Stunden post partum begonnen wurde. Die laktationshemmende Wirkung des eingeriebenen Frischplacentabreies wird möglicherweise auf lokalem Wege erreicht. Das in der Placenta enthaltene Follikelhormon hilft durch seinen hyperämisierenden Effekt neben der Streichmassage Stauungszustände in der Brust beseitigen; das Corpus luteum-Hormon mag weiter hemmend auf die Vollfunktion der Mamma einwirken.

Ein drittes Anwendungsgebiet für die Einreibung mit Frischplacentabrei ist der Pruritus vulvae auf dem Boden einer Craurosis. Bisher haben wir 28 Frauen durch täglich 1—2malige Einreibungen bis zu 4 Wochen behandeln können. Bei den meisten von ihnen waren lokale Behandlungsversuche seit längerer Zeit vorausgegangen. Die Ergebnisse sind aus der Tabelle 3 zu ersehen. Auch die Placentaschmierkur hat wie alle anderen nichtoperativen Verfahren bei der Craurosis ihre Versager, was

Tabelle 3: Behandlungsergebnisse mit der Frischplacentaschmierkur bei 28 Frauen mit Pruritus vulvae auf craurotischer Basis

Beschwerdefreiheit (bis 2 Jahre u. mehr)	Besserung (½—1 Jahr)	Versagen
bei 4 Frauen	bei 18 Frauen	bei 6 Frauen

nicht verwundert, wissen wir doch nichts Definitives über ihre Ursache auszusagen. Die erzielten Ergebnisse scheinen uns jedoch, namentlich was die Dauer des erzielten Effektes anbetrifft, mindestens den nichtoperativen Behandlungsversuchen bei der Craurosis ebenbürtig.

Auffallend war bei allen mit Placentabrei behandelten Frauen eine ausgesprochen roborierende Wirkung überhaupt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß auf Grund unserer Erfahrungen eine Behandlung der sek. Amenorrhoe sowie des Pruritus vulvae auf craurotischer Basis mit lokaler Frischplacentaeinreibung wie auch ihre Anwendung zur Verhinderung des Einschießens der Milch post partum empfohlen werden kann. Dieses Verfahren ist unschädlich, stets zur Verfügung, einfach und wirksam.

Anschrift des Verfassers:
Halle/S., Universitäts-Frauenklinik, Leninstr. 16

Diskussion zum Thema Zellulartherapie:

Diskussionsbemerkung von Prof. Dr. Bennhold, Tübingen

Wenn ein neues, hochinteressantes Heilverfahren in vielen Kreisen der Ärzte und Nichtärzte große Begeisterung erweckt, dann ist die Stunde gekommen, wo unerbittlich verlangt werden muß, daß nunmehr der Schwerpunkt verlagert werden muß auf das nüchterne, von vielen als bürokratisch angesehene Verfassen von absolut exakten, mit allen Mitteln der modernen Diagnostik arbeitenden Krankengeschichten. Wenn eine große Anzahl solcher Krankengeschichten vorliegt, dann kommt ein weiteres, ebenso nüchternes Stadium, nämlich das, daß diese Krankengeschichten dann absolut einwandfrei statistisch ausgewertet werden müssen. Angesichts der interessanten Darlegungen von Niehans und auch von Rietschl scheint mir jetzt der Augenblick gekommen zu sein, wo mit aller Intensität dieses sehr viel trockenere Gebiet der exakten klinischen Beobachtung beschritten werden muß.

Diejenigen, welche die Zellulartherapie anwenden, müssen die gleichen klinischen Krankheitsbilder zugrunde legen, wie sie sonst in der Medizin üblich sind. Versager und erst recht ausgesprochene Schädigungen müssen am besten sogar noch eingehender publiziert werden wie die glänzenden Erfolge. Wenn eine Therapie so umwälzende Erfolge hervorbringt, wie die Zellulartherapeuten sie berichten, dann muß man auch erwarten, daß die Kräfte einmal falsch gelenkt zur Katastrophe führen können. Rietschl hat zwei solche Fälle in der besonders kritischen Zeit etwa 14 Tage nach der Injektion angegeben. Hinzu kommt die zweifellos vorhandene Gefahr der Übertragung von Zoonosen, wofern man Frischzellentherapie treibt. Wir haben gestern aus dem leider gekürzten Vortrag von Totzek gehört, daß es für den Tierarzt mit den gewöhnlichen Mitteln völlig unmöglich ist, die Gewähr für die Gefahrlosigkeit einer Frischzellenübertragung zu übernehmen. Die Weltgesundheitsorganisation gibt an, daß es mindestens 80 auf den Menschen übertragbare Zoonosen gibt. Mit der bei der Frischzellentherapie eintretenden völlig neuen Kontaktart zwischen tierischem und menschlichem Gewebe muß man damit rechnen, auch neue Krankheitsübertragungen zu erfahren. Bei Nagetieren kennt man z. B. die Choriomeningitis, deren Erregervirus im Körper der Nagetiere gewissermaßen als Saprophyten, ohne Krankheitserscheinungen hervorzurufen, sich aufhalten; beim Menschen erzeugen diese Viren schwerste Krankheitsbilder. Das gleiche gilt für das Virus B der Affen. Rinder sind sehr anfällig für Q-Fieber; Germer und Glockner von meiner Klinik konnten bei Nachuntersuchungen der Viehbestände Südwürttembergs feststellen, daß unter 1000 Kühen 10,1% und unter 66 Schafen 13,6% eine positive Komplementablenkung auf Q-Fieber zeigten. Wenn dies auch kein Beweis dafür ist, daß die Tiere jetzt noch infektiös sind, so waren sie es doch zweifellos in einem ganz bestimmten Zeitpunkt der Erkrankung.

Daß dies nicht nur theoretische Spekulationen sind, sondern daß darin sehr ernste Aspekte enthalten sind, zeigen mir 3 Fälle, von denen ich 2 bereits in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift im April dieses Jahres publiziert habe, während der dritte Fall mir erst kürzlich von Herrn Professor Brauch (Bochum) mitgeteilt wurde.

Bei dem 2. Fall handelte es sich um einen 50jährigen Fabrikanten aus Tübingen. Am 6. November 1952 betrat er Schweizer Boden, am 10. und 11. November wurden ihm Frischzellen implantiert, und zwar Organe von Schafsembryo in Form von 7 gleichzeitig verabreichten Injektionen ins Gesäß. Unter den injizierten Organen befand sich mit Sicherheit auch Placenta. 2 Tage nach der Injektion Fieberanstieg, der zunächst 6 Tage dauerte, dann nach Penicillin etwas abklang. Am 25. November verließ der Patient gegen den Wunsch der Ärzte das Sanatorium. Seit diesem ersten Fieberanstieg hatte der Patient nun ständig quälende Nachtschweiße; jede Nacht mußte er 3- bis 4mal Wäsche wechseln, was früher nie der Fall war; er fühlte sich leistungsunfähig. Die Temperaturen wurden wieder höher und zogen sich über Wochen und Monate hin. Am 9. Februar 1953 wurde er in meiner Klinik aufgenommen, also 3 Monate nach der Frischzellenspritze. Es schien zunächst klinisch ein Morbus Bang zu sein; bei der genaueren bakteriologischen Untersuchung durch Professor Bader, dem Direktor des Tübinger Hygienischen Instituts, dem auch an dieser Stelle herzlich gedankt sei, stellte sich jedoch einwandfrei ein Maltafieber heraus. Ich zweifle nicht daran, daß, da Maltafieber in Tübingen bis dahin nicht vorkam und am Genfer See noch endemisch ist, die Übertragung während des Schweizer Aufenthaltes des Patienten zustande kam. Dann ist es aber auch sehr wahrscheinlich, daß eine injizierte Schafsplacenta daran schuld ist. Es ist eingewandt worden, die Inkubationszeit sei zu kurz. Dieses Argument leuchtet nicht ein. Zwar ist die normale Inkubationszeit 14 +/— 6 Tage bei Maltafieber. Aber Löffler berichtet über Fälle, wo die Inkubationszeit nur 5 Tage betrug, ja in einem Fall sogar nur 3 Tage. Und dann muß man sich darüber klar sein, daß die Übertragung einer fertig infizierten Placenta sehr wohl eine Abkürzung der Inkubationszeit herbeiführen kann. Brucella melitensis haben ihren Sitz intracellulär. Wenn nun das ganze Nest zusammen mit den dort eingewöhnten Erregern gewissermaßen implantiert ist, dann ist die Verkürzung der Inkubationszeit ohne weiteres verständlich. — Es ist weiter gegen diesen Fall eingewandt worden, daß mit derselben Placenta auch andere Patienten gespritzt worden sind, von denen nichts derartiges bekannt wurde. Dieser Einwand scheint mir auch nicht beweiskräftig zu sein. Zunächst ist zu sagen, daß die Klientel von Niehans so über die ganze Welt zerstreut ist, daß Epikrisen wohl schwerlich zu erlangen sind. Das liegt in der Art des Krankenguts. Auch mein Patient hat auf einen Brief von Niehans zunächst durchaus bagatellisierend sein Krankheitsgeschehen geschildert. Hinzu kommt, daß keineswegs alle Menschen gleich empfindlich sind gegen Brucellose.

Bei einem weiteren Fall, den ich an gleicher Stelle in extenso publiziert habe, entstand 4 Tage nach einer Injektion von Hypothalamus, welche auf Grund der

Abderhalden-Reaktion erfolgt war, ein leichtes Unwohlsein mit leichtem Fieber, am 8. Tage Fieberanstieg bis 39 mit Kopfschmerzen, am 10. Krankheitstag Einweisung in ein Krankenhaus, wo ein schwerer Allgemeinzustand, Abschwächung der Patellarsehnenreflexe und der Achillessehnenreflexe festgestellt wurde. Am 12. Tage nach der Injektion motorische Schwäche der Beine, am 14. Tage Lähmungserscheinungen am Facialis, Levator palpebrae, völlige Areflexie der Beine. Am 16. Krankheitstag Pyramidenzeichen, Paraparese beider Beine, zunehmende Verschlechterung, am 19. Krankheitstag Exitus letalis. Pathologisch-anatomische Diagnose durch einen hervorragenden Schweizer Pathologen: Sehr ausgedehnte, nicht eitrige Encephalomyelitis, besonders in der Gegend des 3. Ventrikels; geringe lymphocytäre Begleitmeningitis; Blutung im Kleinhirndach.

Natürlich kann man einwenden, es sei ein zufälliges Zusammentreffen von Frischzelltherapie und einer solchen Encephalomyelitis. Bei der großen Seltenheit dieser Form von Encephalomyelitis ist ein zufälliges Zusammentreffen extrem unwahrscheinlich. Man muß doch sehr eine Virusübertragung oder vielleicht doch einmal auch eine verhängnisvolle allergische Reaktion in Betracht ziehen.

Bei dem Fall von Kollegen Brauch handelt es sich um einen 52jährigen Kaufmann, bei dem 5 Tage nach Injektion von Frischzellen von Nebenniere vom Schwein, Testis und Hypothalamus vom jungen Kalb, Placenta, Herzmuskel vom Kalbsembryo es zu einer Polyneuritis und Polyradiculitis mit Paraparese und schließlich Lähmung beider Beine kam. Der Fall ist insofern nicht ganz so tragisch, als der Patient sich ganz allmählich wieder erholt hat; nach einem Vierteljahr konnte er Aufstehversuche machen und kleine Belastungen auf sich nehmen.

Aus diesen Fällen möchte ich allgemein ableiten, daß wir bei allen mit Frischzellen injizierten Patienten auf solche Folgeerkrankungen außerordentlich achten müssen. Zweitens werden wir umgekehrt bei allen Polyneuritiden und Encephalomyelitiden und anderen Viruserkrankungen sehr genaue anamnestische Erhebungen betr. vorhergegangener Frischzelltherapie machen müssen.

Noch ein Wort zur allgemeinen Diagnostik. Die Abderhaldensche Reaktion ist, darüber müssen wir uns völlig klar sein, noch sehr umstritten. Das stimmt bedenklich, besonders wenn man sich klar macht, daß seit 1912 unzählige Versuche gemacht wurden, sie zu verifizieren. Der hervorragende Physiologe Emil Abderhalden, dem wir so außerordentlich viel in der Physiologischen Chemie verdanken, hat keine Mühe gescheut, diese Reaktion immer wieder zu propagieren. Wenn sich trotzdem in der ganzen Welt außer der Niehans-Schule und Professor Mall von der Psychiatrischen Klinik in Klingenmünster kaum jemand noch auf diese Reaktionen verläßt, dann ist sie bestimmt nicht geeignet, als Hauptstütze ein therapeutisch neues Verfahren diagnostisch grundlegend zu fundieren.

Fassen Sie meine kritischen Worte bitte nicht als etwas rein Negatives auf; ich selbst kann mich nach den erschütternden geschilderten Fällen nicht dazu entschließen, eine Frischzellentherapie durchzuführen. Ich fürchte die Zoonosen. Ich habe aber bereits seit mehreren Monaten begonnen, mit den Trockenzellen Patienten zu behandeln. Patienten, die mit allen diagnostischen Möglichkeiten durchuntersucht und kontrolliert wurden. Bei der Trockenzelltherapie glaube ich, daß durch folgende Punkte die Übertragungsgefahr von Zoonosen wesentlich herabgesetzt ist:

1. Wird die Herde ständig veterinärärztlich überwacht, so daß durch Diagnosen intra vitam bereits Gefahrenherde ausgeschaltet werden können.

2. Ermöglicht das Trockenzellverfahren eine histologische und bakteriologisch-serologische Untersuchung jedes einzelnen Organs; man hat Zeit diese Befunde abzuwarten, was bei den Frischzellen nicht der Fall ist.

Durch diese Trockenzellherstellung erscheinen mir auch die Präparate besser reproduzierbar zu sein, so daß die Untersuchungsergebnisse untereinander besser vergleichbar sind.

So kann man jetzt an die Arbeit gehen. Voraussetzung ist, daß ganz exakte dokumentarisch publikationsreife Unterlagen jedes einzelnen Falles geschaffen werden. Insbesondere darf auch nicht eine Krankengeschichte nur enthalten „Frischzellentherapie"; sondern in jedem Fall muß genau angegeben werden, welche Organe und wieviel aus den Trockenampullen gespritzt wurde. Meinetwegen soll man Abderhalden-Reaktionen machen, wenn man will, aber die gesamte klinische Diagnostik muß den Krankheitsfall diagnostisch sichern. Es muß auch in jeder Krankheitsgeschichte enthalten sein, ob vor der Injektion diagnostisch Foci angenommen wurden, ob eine Röntgentherapie oder Diagnostik vorherging, ob Medikamente gegeben wurden, damit nicht beim Versagen der Therapie die Versuchung besteht, diese nun auf einen dieser von Niehans herausgestellten Störungsfaktoren zurückzuführen.

Nur mit solchen Unterlagen und deren absolut objektiver Auswertung kommen wir weiter. Bis heute scheint es mir daran zu mangeln.

Anschrift des Verfassers:
Med. Univ.-Klinik u. Poliklinik Tübingen

Diskussionsbemerkung von Prof. Dr. Parade, Neustadt/Weinstr.

(Autoreferat)

Parade hält es für dringend notwendig, die Frage zu klären, nach welchen Gesichtspunkten die verschiedenen Frischzellenpräparate verabfolgt werden sollen. Eine Anzahl von Therapeuten gibt verschiedene Organe zu gleicher Zeit und auf einmal. Nach P. ist es, um den Wirkungseffekt überhaupt sicher erforschen zu können, notwendig, daß zunächst nur die Zellen eines bestimmten Organs gegeben werden, nämlich desjenigen, das erkrankt ist. Man kann vermuten, daß die Zellen dieses Organs auf das erkrankte Organ eine gezielte Wirkung ausüben: Target-Effekt — Zielscheiben-Effekt. Bei den früheren umfangreichen Untersuchungen P's. wurde die Wirkung eingepflanzter Epithelkörperchen beobachtet. Bei Nebenschilddrüseninsuffizienz schien es so zu sein,

daß die überpflanzten Zellen auf die insuffizienten Nebenschilddrüsen des Kranken wirkten. P. berichtet darüber, daß in einzelnen Fällen, wo die Epithelkörperchen des Erkrankten, etwa nach einer Schilddrüsenresektion, praktisch völlig zerstört waren, die Überpflanzung nur höchstens 10 Tage wirksam war, sodann setzten die schweren Krampfzustände wieder ein. Hier handelt es sich wohl einfach um einen vorübergehenden Ersatz des fehlenden Hormons, nicht aber um eine Anregung des zerstörten Organs, da hier nichts mehr anzuregen war. P. hat andere Fälle beobachtet, wo die einmalige Überpflanzung über viele Wochen die Tetanie völlig aufhob; dann trat die Tetanie eventuell wieder in Erscheinung, wurde aber durch eine erneute Überpflanzung wiederum völlig beseitigt. Er hat Fälle gesehen, wo die Tetanie später für Jahre nicht mehr in Erscheinung trat, wo man also von einer Heilung sprechen könnte. Für diese Fälle glaubt P., daß es sich um den Target-Effekt handelt, in dem das insuffiziente Organ wieder angeregt wurde. Ob diese Wirkung direkt zu deuten ist, oder etwa auf dem Umweg über eine zentrale Regulation bzw. die Hypophyse, das kann heute noch nicht sicher gesagt werden, müßte aber im Tierexperiment zu klären sein.

Niehans hat in seinem Vortrag wohl als einziger eine Richtlinie gegeben, nach welcher Zellen verschiedener Organe gleichzeitig implantiert werden sollen. Er geht, wenn ich ihn recht verstanden habe, bei der Injektion verschiedener Organe von dem Gesichtspunkt aus, das erkrankte Hauptorgan anzuregen und die Gegenspieler zurückzudrängen. Aber auch bei Anwendung dieses Grundsatzes wäre noch sehr viel Forscherarbeit notwendig, um festzustellen, wie man Gegenspieler zurückdrängen kann. P. richtet sich bei seiner Diagnostik und demnach auch bei der ggf. durchgeführten Zellbehandlung nicht nach der Abderhaldenschen Reaktion, sondern nach dem klinischen Befund, der zunächst sorgfältigst mit allen Mitteln geklärt werden muß. Nach P. ist es dringend notwendig, daß die Zelltherapie in dafür geeigneten Krankenhäusern und Kliniken sorgfältig und systematisch überprüft wird.

Bei den Vorträgen ist P. aufgefallen, daß von Kuhn die Zellinjektion (von Placenta) bei Coronarerkrankungen als überaus günstig bewertet wurde. Die Wirkung wurde am Rückgang des Cholesterins, der Lipoproteine und der Betaglobuline abgelesen. Dieser Effekt wäre in der Tat bemerkenswert. Andererseits warnte Rietschel vor der Zellbehandlung bei Coronarerkrankungen, zumal er in der zweiten, kritischen Woche einen Todesfall erlebt hatte. Es wäre wichtig gewesen, zu erfahren, welche Zellen von R. verwandt wurden. Für den Arzt wäre es außerordentlich wichtig zu wissen, ob nun bei Coronarerkrankungen Frisch- bzw. Trockenzellen gegeben werden können oder nicht. Wenn das Risiko in der zweiten Woche so groß ist, müßte man ihre Anwendung bei Coronarerkrankungen grundsätzlich fallen lassen. Andererseits sprechen Kuhns Ergebnisse sehr für die Anwendung. Hierüber müßte Klarheit geschaffen werden.

Anschrift des Verfassers:
Neustadt/Weinstr.
Krankenhaus „Hetzelstift".

Diskussionsbemerkung von Prof. Dr. Pischinger, Graz/Österreich

Wie bekannt, war ich einer der ersten, der die Niehanssche Implantationstechnik und ihre Wirkung einem theoretischen Studium unterzog. Mikroskopisch und mit Gewebezucht konnte ich beweisen, daß das für die Injektion präparierte Gewebe und die Zellen, die nicht mehr leben, zum größten Teil auch morphologisch zerstört sind. Ich habe die Trocknung der Gewebe bei Tiefkühlung nach R. Altmann angeregt und 1949 mit Niehans auch durchgeführt und durch die therapeutische Anwendung solcher Präparate bewiesen, daß die Wirkung nicht an das Leben der Zellen gebunden ist. Schließlich lehrten meine Tierversuche in Wien, daß das injizierte Gewebe abgebaut wird, wobei sich drei Phasen abgrenzen lassen: Eine Schockphase, die sich manchmal auch beim Patienten bemerkbar macht; ferner eine positive Reizphase, in der durch die gewebsfreundlichen Stoffe (Embyronalextraktstoffe) des Implantates eine üppige Wucherung, bzw. Anregung des Mesenchyms lokal und allgemein verursacht wird. Eine dritte Phase stellt eine Belastung dar, in der basisches (nekrotisches) Resteiweiß (Histone) durch Leukocyten unter Beteiligung reichlicher eosinophiler Granulocyten abgebaut wird (Reizabszeß).

Damit habe ich die Vorstellungen von Niehans, daß die „Zellen" weiterleben und „Zellen über die physiologischen Grenzen hinaus nicht wirken, daher Schädigungen nicht zu befürchten sind", widerlegt. Dafür habe ich aus allen meinen theoretischen und praktischen Erfahrungen die These aufgestellt, daß die Wirkung eine biologisch-chemische und „unspezifische", d. h. nicht unmittelbar organotrope ist, wie es ja auch von Filatow exakt bewiesen wurde. Natürlich kann an einer Wirkung der Sekrete endokriner Drüsen, wenn sie das Implantat enthält, nicht gezweifelt werden. Ob außerdem noch spezifisch-organotrope Faktoren am Werke sind, war damals noch weiter zu prüfen. Wegen der besonders in der dritten Phase möglichen Schädigungen habe ich eingehende klinische Untersuchungen für notwendig gehalten.

Ich habe die Berichte dieses Kongresses aufmerksam verfolgt und kann zusammenfassend feststellen, daß sich seit meinen Veröffentlichungen zwei neue Gesichtspunkte ergaben: Es haben Kliniken und Anstalten über ihre Erfahrungen berichtet; ferner haben theoretische Untersuchungen in der Frage: spezifisch-organotrope oder unspezifische Wirkungen einen neuen Gesichtspunkt durch den Nachweis erbracht, daß Antikörper auftreten, die organspezifisch sind, ohne artspezifisch zu sein.

Die klinischen Studien haben klare Anordnungen in der Therapie durch Anwendung immer nur eines Organes getroffen, wie ich es selbst schon durch Behandlung nur mit getrocknetem Lebergewebe einzuhalten ver-

suchte, um die Frage einer organotropen Wirkung zu klären. Denn wie soll man entscheiden, ob ein Gewebe das entsprechende Organ des Wirtes beeinflußt, wenn man achterlei Organe einspritzt. Die Abderhaldensche Reaktion ist für diese Zwecke völlig untauglich! Schon vor etwa 30 Jahren hat Kuppelwieser die Methode einer exakten Kritik unterzogen und eine Reihe von Fehlerquellen nachgewiesen. Man kann sich sehr einfach überzeugen, daß die Methode, wie sie jetzt für die speziellen Zwecke geübt wird, in keiner Weise geeignet ist, die Schlüsse zu rechtfertigen, welche man aus ihren Resultaten hinsichtlich der Niehansschen Ansichten ziehen möchte. — Es ist mir eine Befriedigung, daß die klinischen Studien außer den Enkretwirkungen, wenn überhaupt, so nur einen allgemeinen unspezifischen Einfluß auf den Organismus sicher feststellen konnten, eine Bestätigung meiner Auffassung. Denn die Anregung der Diurese oder die Besserung bei Atherosklerose können nicht als Beweis für eine spezifisch organotrope Wirkung gewertet werden, besonders wenn sie durch Placenta erzielt werden. Bekanntermaßen wird der Wasserhaushalt weitgehend durch das Bindegewebe reguliert.

Es ist für mich weiterhin beachtlich, daß sich meine bei der Resorption des Gewebes gesehenen Phasen auch in den Erscheinungen beim Patienten abzeichnen: die schweren bis zum Tode führenden Zwischenfälle, über die Heintz und Rietschel berichten, und die auch sonst beobachtet werden, zeigen sich 10 bis 14 Tage nach der Injektion, also in der dritten Phase meiner Abgrenzungen, wenn der nekrotische Gewebsrest zur Wirkung kommt.

Lettré und Kuhn haben nun organspezifische Antikörper nachgewiesen. Solche sind übrigens seit Bogomoletz und Masugi schon bekannt. Ob solche Antikörper entsprechend der Annahme Theurers zur Erklärung des therapeutischen Effektes der Niehansschen Therapie herangezogen werden können, lassen Lettré und Kuhn selbst offen. Ich muß es bezweifeln, und zwar aus folgenden Gründen: 1. hätten sich in den exakten klinischen Versuchen selektive organotrope Wirkungen feststellen lassen müssen, was eben nicht der Fall war, außer bei echten Enkretwirkungen. 2. kennen wir bereits, wie gesagt, solche Anti- bzw. Immunseren. Es ist mir zwar nicht bekannt, ob die Ente, welche das Masugi-Serum liefert, auf die Injektion des Nierenbreies irgendwelche Nierenerscheinungen zeigt. Anders aber ist bekannt, daß dieses Serum beim Kaninchen eine schwere Nephritis hervorruft, also eine schwere Belastung der Niere darstellt. Beachtlicherweise greifen die Antikörper des Serums primär nicht am spezifischen Epithel, sondern am Glomerulus, d. i. am Bindegewebs- und Kapillarapparat der Niere an. Wie soll man sich nun nach all dem eine Wirkung beim Patienten vorstellen: Wenn z. B. Herzzellen defekt sind und man erzeugt Antikörper gegen Herzzelleiweiß, dann muß letzteres, wie bei allen derartigen Reaktionen, inaktiviert werden. Dies tut aber, wie das Masugi-Serum zeigt, dem Organ nicht gut. Also scheint dieser immun-biologische Mechanismus therapeutisch zumindest bedeutungslos zu sein. So bleibt also neben der Enkretwirkung, die bekanntlich nur kurz dauert, die unspezifische Komponente übrig, welche auch die Klinik in positiver und negativer Richtung als einzige klar feststellen konnte. Der immer wieder auftauchende Einwand, daß keine Parallelen bestünden zu einer unspezifischen Reizkörpertherapie, ist unzulänglich. Man übersieht dabei, daß es außer den Umstimmungen mit Eiweiß- oder Bakterientoxinen auch noch andere gibt, z. B. mit Vitaminen, Glutation, Nukleotiden u. dgl. m., die andere Erscheinungen hervorrufen, wie die ersteren.

Natürlich habe ich mich in der Zwischenzeit auch selbst noch mit dem schwebenden Fragenkomplex beschäftigt — nicht unmittelbar, sondern im Rahmen meiner Arbeiten über vegetative Regulationen. Ich bin zur Meinung gekommen, daß wir wahrscheinlich die Rechnung noch ohne den Wirt machen. Es gibt nämlich einen Regulationsbereich, den wir bisher kaum kannten und in seiner Wichtigkeit nicht im entferntesten beurteilen konnten; ich nenne ihn den zellulären, der im R.E.S. und in den Leukocyten verankert ist. Zu meiner Überraschung habe ich feststellen können, daß die Leukocyten, welche bekanntlich vom R.E.S. abgesondert werden, sich im Blute auflösen, und zwar nach Typen differenziert. So kommen zweifellos wichtige Fermente und andere biologisch hochwirksame Bestandteile der Leukocyten ins Blut und Gewebe. Das geht laufend vor sich, wird aber bei Krankheiten und durch therapeutische Maßnahmen beeinflußt, so z. B. schon durch eine einfache subkutane Injection von NaCl. Natürlich spielt dieses Regulationsgebiet, das aber erst unserer Erkenntnis erschlossen werden muß, auch bei der Filatowschen und Niehansschen Therapie mit, so daß wir mit einem weiteren und nicht spezifisch organotrop wirkenden Faktor zu rechnen haben, der an sich — wie Rietschel sagte — die Krankheiten nicht heilt, sondern diese im Zuge einer allgemeinen Kräftigung und Umstimmung „zum Schwinden bringt", also die Ansicht Filatows wie Eppingers und Hoffs, die sich auch mit meiner Formulierung deckt, daß eben das Leistungssystem des Unspezifischen aktiviert und dadurch konsekutiv die Regeneration spezifischer Organzell-Leistungen ermöglicht wird. Die Frage, wie weit solche positiven Effekte oder wann bei ungünstiger Ausgangslage des Patienten Schädigungen zu gewärtigen sind, die außer Infektion und Entstehung lokaler Abszesse nun einmal sicher nachgewiesen sind und häufiger als berichtet vorkommen, also die Frage der Kontraindikation zu klären, war eine weitere Forderung meiner früheren Publikationen, die Rietschel bereits zu erfüllen versucht; sie ist jedoch nach meiner Meinung und Erfahrung noch immer zu wenig präzise beantwortet, um diese Therapie in dem Umfange als Allheilmittel propagieren zu dürfen, wie dies heute geschieht.

Anschrift des Verfassers:
Graz/Österr., Schubertstr. 24

Weitere Vorträge und Diskussionsbemerkungen zum Thema Zellulartherapie werden in den nächsten Nummern dieser Zeitschrift veröffentlicht. (Siehe auch unter: „Erfahrungen aus der Praxis für die Praxis".)

haben sich Mittel wie das Hydergin, Euphyllin oder Padutin als nützlich erwiesen. Dabei zeigt sich, daß besonders bei älteren Menschen, auch wenn klinisch keine Insuffizienz nachweisbar ist, eine Hebung der Herzkraft durch Strophanthin oder Digitalis wirksam ist. Man wird also meist neben der Gefäßerweiterung eine Stärkung der Herzkraft anstreben. Hierdurch wird es gelingen, eine Reihe von psychischen Veränderungen, die wir besonders bei älteren Menschen so häufig antreffen, etwa in der Form der abendlichen oder nächtlichen Unruhe oder in Form der Verwirrtheitszustände auf arteriosklerotischer Basis u. ä., zu beseitigen. Man vermeide bei solchen Zuständen vor allen Dingen alle stark wirkenden Schlafmittel und Sedativa, Morphium u. a., wodurch die Verwirrtheit meist noch gesteigert wird.

Über die entsprechende Behandlung von psychischen Veränderungen beim Hochdruck, beim Herzversagen, bei Blutkrankheiten u. a. brauche ich in diesem Zusammenhang nicht mehr zu berichten. Immer muß man sich bei diesen Zuständen vergegenwärtigen, daß hier die Psychose nur ein Symptom des Grundleidens ist und daß in diesen Fällen durch mangelhafte Hirndurchblutung und nachfolgende Sauerstoffverarmung der physiologische Funktionszustand des Gehirns gestört ist, daß wir es mit einer allgemeinen und nicht lokalisierbaren Funktionsstörung zu tun haben und daß die Behandlung des Grundleidens unter Einschluß des cerebralen psychotischen Symptoms notwendig und erfolgversprechend ist.

Wir haben gesehen, daß es in unserem Fachgebiet heute eine große Zahl wirkungsvoller Behandlungsmöglichkeiten gibt und daß wir nicht mehr resignierend beiseite zu stehen brauchen, wenn es um therapeutische Fragen geht. Die Unterstützung aber mit „Rat und Tat“ durch den Nichtfacharzt ist für die Fachklinik unentbehrlich.

Anschrift des Verfassers:
Heidelberg, Psychiatr. u. Neurolog. Univ.-Klinik

Erfahrungen aus der Praxis notiert für die Praxis

Zahlreiche Nachfragen nach Einzelheiten aus den Diskussionsbemerkungen von Dr. Niedermayer (Passau) veranlassen uns diese hier zu veröffentlichen, auch wenn die dazugehörigen Vorträge noch nicht alle erschienen sind. Die Einreihung unter die Rubrik „Erfahrungen aus der Praxis notiert für die Praxis“ dürfte wegen des praxisnahen Inhaltes gerechtfertigt sein.

Zum Thema Zellular-Therapie

Auf dem Naturforscher- und Ärztetag in Innsbruck 1924 berichtete der Münchner Gynäkologe Theilhaber über seine Erfolge, die er mit subcutanen Transplantationen kleiner Stücke aus der Leber und Milz von Kaninchen bei inoperablen Uterus-Carcinomen erzielt habe. Ich machte noch im gleichen Jahr diese Versuche bei inoperablen und strahlenrefraktären Carcinomen. Außer bei einem Fall, der eine Frau betraf, die im Laufe von 20 Jahren zweimal wegen Mamma-Carcinom von anderer Seite operiert wurde, und die man mir mit multiplen Metastasen in der Wirbelsäule ins Krankenhaus einlieferte, sah ich von dieser Therapie nur wenig befriedigende Erfolge.

Ich habe der erwähnten Kranken nach der Vorschrift Theilhabers ca. 12 aus Kaninchenmilz und -Leber gewonnene kleine Partikel subcutan in die Bauchhaut transplantiert. Nach 10 Tagen war sie schmerzfrei, konnte sich bewegen und im Zimmer umhergehen, so daß ich beinahe an ein Wunder glaubte.

Nach Theilhabers Vorschrift sollten die Transplantationen regelmäßig im Abstand von ca. 6 Wochen wiederholt werden. Ich entließ die Frau mit dem strengen Auftrag, sich nach 6 Wochen wieder bei mir zu melden. Sie kam nicht, angeblich weil es ihr so gut ging. Ich erfuhr aber später, daß sie 1/2 Jahr darauf gestorben sei. Ich habe diesen Fall bereits 1935 veröffentlicht.

Auf welcher Basis Theilhaber zu seinen Versuchen kam, weiß ich nicht, doch ist aus dem alten Schrifttum bekannt, daß bereits vor 2000 Jahren griechische Ärzte jauchende Mamma-Carcinomgeschwüre durch Auflegen von frischem Hühnerfleisch erfolgreich bekämpft hätten.

Ich brach die Versuche mit den Frischzellentransplantaten wieder ab, weil trotz sterilstem Vorgehen ca. 50% dieser Transplantate unter Eiterung abgestoßen wurden, vor allem aber weil ich manchmal ganz eigentümliche, mir unbekannte Krankheitssymptome wahrnahm. Zweifellos handelte es sich um Zoonosen, die in Bakterien- oder Virusform diesen Kaninchen anhafteten. Ich halte es für ausgeschlossen, daß auch bei den sorgfältigsten Untersuchungen dieser Tiere und mit Hilfe aller Sterilisierungsmethoden die Abtötung solcher Keime möglich ist, sofern man die Zellen lebend erhalten will.

Schleich, dem wir neben Oberst die Lokalanästhesie verdanken, bemerkt in seinem 1922 erschienenen Buch „Besonnte Vergangenheit“, daß die Chromosomen, die lebensfähigsten Bestandteile der Zellen, nur durch Feuer zu zerstören seien, da sie höchste Hitze- und Kältegrade überdauern. Das gleiche gilt wohl auch für die Blutparasiten pflanzlicher und tierischer Art.

Durch einen Tierarzt, der Jahre vor Erscheinen meines 1. Krebsbuches (1935) an der Majo-Klinik in Minnesota Leberregenerations-Versuche bei alten Hunden durchführte, erfuhr ich, daß er diesen Tieren aus 3—4 Monaten alten Rinderfeten gewonnene, nach einer besonderen Methode hergestellte Trockenleber verfütterte und dabei die Beobachtung machte, daß bei den alten, an der physiologischen Todesgrenze stehenden Tieren nicht nur die operativ gesetzten Leberdefekte gut regenerierten, sondern vor allem, daß sich diese alten Hunde wieder verjüngten und sexuellen Auftrieb bekamen.

Als Gesandtschaftsarzt der Afghanistan-Expedition in Persien 1914—17 habe ich die Wirkung abgetöteter Organe des endokrinen Systems an mir selbst erprobt, als ich einmal nach einem 2tägigen Wüstenritt ohne Wasser und Nahrung mit meinem Kameraden endlich zu einer Oase an der indischen Grenze kam, bei der viele aus Erschöpfung ihr Leben lassen mußten. Als geborener Altbayer habe ich natürlich unter dem Durst am meisten gelitten.

Der persische Scheich, der uns als Freunde der Moslems herzlich aufnahm, empfahl mir und meinen Kameraden, am Rost gegrillte Hammelhoden zu essen, von denen aber nur ich und ein anderes Mitglied der Expedition Gebrauch machte. Die Wirkung war eine frappante. Wir fühlten uns am nächsten Tage im Gegensatz zu den anderen Expeditionsmitgliedern vollkommen frisch.

In Erinnerung an dieses Erlebnis entschloß ich mich, nach der Mitteilung des Tierarztes Trockenpräparate herzustellen, die ich in der Hauptsache aus embryonalen, zum reticulo-endothelialen System gehörenden Organen 4—5 Monate alter Rinderfeten gewann. Ich gab ihnen noch verschiedene Spurenelemente bei, und nachdem ich und mein Assistent Wucher in längeren Selbstversuchen die Unschädlichkeit und gute Wirkung dieser Präparate ausprobiert hatten, wandte ich sie bei inoperablen Krebskranken an und erzielte damit eine oft überraschende, z. T. bis zum heutigen Tage, also über 16 Jahre dauernde günstige Wirkung.

Ich habe damals der Firma Promonta in Hamburg die Herstellung der sog. RES Pillen übertragen mit der Auflage, daß damit keinerlei Laienpropaganda betrieben werden dürfe, obwohl ich viele begeisterte Zuschriften erhielt. Meine Urheberrechte sind im Herbst 1953 erloschen, ich habe also persönlich nicht mehr die geringsten Vorteile aus einem eventuell gesteigerten Vertrieb dieser Pillen. Ich hasse jede vorzeitige Reklame und erwähne nur aus Sauberkeitsgründen diese Tatsache.

Den Dank des Vorsitzenden der Tagung, Professor Uhlenbruck, für meine „humorvollen" Ausführungen unterbrach ich mit dem Zwischenruf „Humor schon, aber auch Wissenschaft"! Es ist bedauernswert, daß es uns heute im Gegensatz zu den Zeiten Hyrtls, Billroths, Nußbaums, Notnagels usw. an der warmherzigen Synthese zwischen Wissenschaft und Praxis fehlt.

Da das Carcinom zweifellos in zweierlei Hinsicht mit der Funktion der Geschlechtsdrüsen zusammenhängt, und zwar im jugendlichen Alter durch Fehlanlage in den Geschlechtsorganen (Sauerbruch) und in den späteren Jahren altersbedingt, so dürften solche Überlegungen vielleicht doch zu denken geben, um das reticulo-endotheliale System, welches jahrzehntelang die maligne Entwicklung carcinogener Noxen verhindert, in diesem Kampf zu unterstützen.

Beispiel: Die Joachimstaler Bergarbeiter, die mit 20 Jahren nach Amerika auswanderten, als Farmer unter ganz anderen Bedingungen lebten und im Alter doch an dem typischen Lungenkrebs erkrankten. Hier ruhte die Noxe jahrzehntelang im Körper, so daß schließlich die Befallenen aus Mangel an Widerstandskräften des alle Zellen ernährenden Säftestromes dieser in der Jugend erworbenen Noxe doch noch erlagen.

Asthmabehandlung

Die Unzahl der im Vortrag und im Lichtbild angeführten Asthmamittel beweist, daß wegen der Verschiedenheit der Ursachen des Asthmas keines den Anforderungen völlig entspricht.

Der Münchner Internist Professor Ziemsen hat als souveränes Asthmamittel folgendes Rezept empfohlen: Sol. kal. jod. 2,0—6,0/200,0, Atrop. sulfur. 0,0025 bis 0,01, Morph. muriat 0,03. S. 3mal täglich 1 Eßlöffel in Milch.

Das Morphium wurde von seinen Schülern durch Pantopon 0,1 ersetzt.

Bei cardialem Asthma lautet das Rezept: Inf. fol. dig. 0,5/200,0, Atropin sulf. 0,0025—0,01, Kal. jod. 2,0—6,0. Pantopon 0,1.

Latente Tetanie

Trotzdem mich ein prominenter Pharmakologe auf die Unwirksamkeit des Rezeptes: Sol. calc. chlorati 25,0/250,0, Liqu. ammon. anis., Gummi arabic. aa 2,0, Sirup. simplex ad 300,0, S. 4stündlich 1 Eßlöffel hinwies, verwende ich es seit 30 Jahren immer wieder mit gutem Erfolg, besonders in den Fällen, in welchen AT 10 versagt, wobei ich selbstverständlich die gute Wirkung des AT 10, ohne welches auch ich nicht auskomme, nicht irgendwie bezweifle. Da wir aber regreßpflichtig sind, muß ich bemerken, daß 10 g von AT10 DM 10.50 kosten, während das von mir empfohlene Rezept ungefähr DM 1.50, also den 10. Teil ausmacht.

Die latente Tetanie wird in Kropfgegenden leider viel zu wenig erkannt. Sie ist nach meiner Ansicht die Folge einer bei Kropfträgern häufig vorkommenden Thyreoiditis, bei der die Nebenschilddrüsen, die Verursacher der latenten Tetanie, fast immer in Mitleidenschaft gezogen sind. Sie äußert sich in ausstrahlenden Schmerzen gegen den Hinterkopf in die Arme und Beine bis zu richtigen tetanischen Anfällen, namentlich in den oberen Extremitäten.

Der Gallensteinanfall

Ein mir verwandter Assistent der Darmstädter Klinik teilte mir vor 30 Jahren mit, daß die operativen Eingriffe wegen der Gallensteinerkrankungen dort um 50% zurückgegangen seien, seitdem intravenöse Choleval-Injektionen 0,1—0,2: 10,0 squa. dest. frisch zubereitet, verwendet wurden.

Davon wurden 2 Spritzen zu je 0,1 auf 10,0 in der 1. Woche und 2 Spritzen zu je 0,2 auf 10,0 in der 2. Woche gegeben.

Ich wandte jahrelang diese Choleval-Injektionen an und machte damit die gleichen guten Erfahrungen. Die Anfälle hörten in der Mehrzahl der Fälle sofort dauernd auf oder zum mindesten für lange Zeit, so daß der operative Eingriff verzögert oder aber überhaupt vermieden werden konnte.

Der Nierensteinanfall

Eine ebenfalls auf dem Naturforscher- und Ärztetag in Innsbruck 1924 empfohlene Therapie veranlaßt mich, auf Grund guter Erfahrungen daran zu erinnern.

Der Chirurg Haberer erwähnte damals, daß mit einer verhältnismäßig einfachen internen Behandlung zahlreiche Nierenkoliken des operativen Eingriffes nicht bedürfen. Er empfahl das Rezept: Acid phosph. 20,0, wovon man 3mal täglich 15 Tropfen geben soll, aufgelöst in Bärentraubenblättertee und dazu je 0,5 Urotropin.

Ich habe seit 30 Jahren von Haberers Vorschlag mit gutem Erfolg Gebrauch gemacht, der außerdem noch

[5] Bumm: Über die Beziehungen des Streptococcus zur puerperalen Sepsis. Verh. dtsch. Ges. Gynäk. 578, 1903
[6] Schuhmacher: Zur Frage der Zweckmäßigkeit des Bades Gebärender. Hegars Beitr. Geburtsh. 8, 237, 1904
[7] Genova: Riv. Ostetr. 8, 330, 1926
[8] Krönig: Über die Selbstinfektion der Geburtshilfe. D. m. W. 1909
[9] Zangenmeister, W.: Intergenitale Genitalinfektion. Halban-Seitz, Bd. VIII/3 1822 ff. Verlag Urban-Schwarzenberg, Berlin-Wien 1929.
[10] Zweifel: Der Scheideninhalt Schwangerer, Arch. Gyn. 86, 1908 Das Kindbettfieber. Handbuch d. Geb. Hilfe, A. Döderlein 3, 1920
[11] Hörmann: Die Bedeutung des Wannenbades für die puerperale Infektion. Verh. dtsch. Ges. Gynäk. 1942, 1909
[12] Halban-Seitz: Handb. Bd. VIII, 3. Teil, 1942, 1929
[13] Seitz: Stoeckel, Lehrb. d. Geb. H. 172, 1938
[14] Lüttge: Das Vollbad als Geburtshilfe, Hippokrates 1942, 47. Heft. — Zentr. Bl. f. Gynäk. 1940 Nr. 8 — Zentr. Bl. f. Gyn. 1941, Nr. 18
[15] Süss R.: Vollbäder unter der Geburt. Inaug. Dissert. Erlangen 1940
[16] Lüttge: Hebammenlehrbuch; Verlag Gardill, Bamberg, Untere Königstraße. — 1953

Anschrift des Verfassers:
Bamberg, Staatl. Hebammenschule, Entbindungsanstalt und Frauenklinik

ZELLULARTHERAPIE, GEWEBETHERAPIE, FRISCHDRÜSENTHERAPIE

Neue therapeutische Möglichkeiten beim Mongolismus

Von Prof. Dr. H. HAUBOLD, München

1. *Ungeklärte ätiologische Probleme*

Seit der ersten Beschreibung des Mongolismus durch Langdon-Down im Jahre 1866 wurden viele wichtige Einzelheiten auf ätiologischem und pathologisch-anatomischem Gebiet geklärt. Die Ursache dieser Entwicklungshemmung blieb im Dunkeln. Damit wurden zugleich die therapeutischen Möglichkeiten erheblich beschränkt. Bis zum Ausbruch des zweiten Weltkrieges schienen jedoch folgende Tatbestände festzustehen:

1. Die Mütter mongoloider Kinder hatten bei der Geburt ihres Sorgenkindes meist das 40. Lebensjahr überschritten.

2. Oft war das mongoloide Kind das letztgeborene. Häufig lag ein großer Zwischenraum zwischen der letzten und vorletzten Geburt, gelegentlich folgten die Geburten auch allzu rasch aufeinander.

3. Neben Frauen im Präklimakterium neigten vor allen Dingen junge Frauen, deren Menarche noch nicht abgeschlossen war, zur Geburt mongoloider Kinder.

4. In Familien mit mongoloiden Kindern waren Fehlgeburten, Früh- und Totgeburten häufiger als in normalen Vergleichsfamilien. Auch traten Dysplasien anderer Art gehäuft auf, während schwachsinnige Kinder in den Familien mit mongoloiden Kindern nicht vermehrt in Erscheinung traten.

Zusammenfassend schien also vor allem eine Insuffizienz der mütterlichen Keimdrüsen durch Überalterung oder Unreife, durch Hunger usw. die Geburt eines mongoloiden Kindes zu fördern.

Die *Theorien* über die Entstehungsursache des Mongolismus waren widerstreitend. Crookshand nahm an, daß der Mongolismus durch Einkreuzung atavistischer mongoloider Erbmasse in Erscheinung träte, die beim Europäer normalerweise überlagert wäre. Dieser Ansicht widerspricht die Erfahrungstatsache, daß echter Mongolismus auch bei Mongolen und Malaien vorkommt, während Kreuzungen von Europäern mit Chinesen, Japanern usw. meist zu sehr intelligenten, wohlproportionierten Individuen führten. Van der Scheer hielt Schäden der Erbmasse und Abartigkeit des Keimes nicht für maßgebend. Er sah eine Nidationsstörung infolge einer Anomalie der Uterusschleimhaut als auslösend für die Entstehung eines mongoloiden Kindes an. Geyer hielt eine nichtvollwertige dysplastische Eizelle, wie sie während der Menarche, bzw. im Präklimakterium beobachtet wird, für ausschlaggebend. Schließlich wurden chemische Verhütungsmittel sowie Röntgenschäden der Gonaden als mongolismusauslösende Faktoren beschrieben.

Übereinstimmung herrschte, daß der Mongolismus nicht im eigentlichen Sinne zu den Erbkrankheiten zu zählen sei. Benda ordnete das Krankheitsbild des Mongolismus als Akromikrie ein, da die Körperakren (Finger, Hände, Füsse, Nase, Längenwachstum der Schädelbasisknochen usw.) im Wachstum zurückgeblieben seien.

2. *Zunahme der mongoloiden Idiotie durch Krieg, Hunger und Zivilisationseinflüsse*

Schon nach dem ersten Weltkrieg vertraten Bondi, Pfaundler und Stoeltzner die Ansicht, daß der Mongolismus im Gefolge des Krieges stärker zugenommen habe, als nach der bisherigen Entwicklung zu erwarten war.

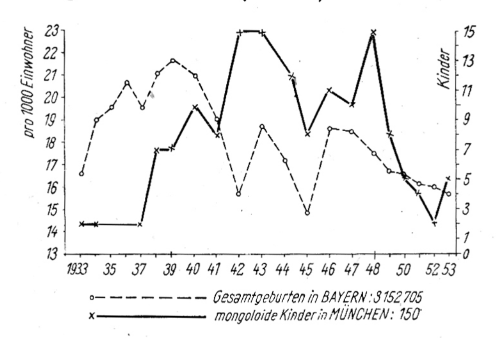
Dabei schien schon seit der Jahrhundertwende eine stetige Zunahme des Mongolismus von 1,3 % aller schwachsinnigen Kinder auf 5,5% im Jahre 1909 bzw. auf 10% im Jahre 1912 festzustehen (Bourneville, Shuttleworth, Brushfield). Bleyer schätzte im Jahre 1932 den Anteil der Mongoloiden an den Schwachsinnigen aller Altersgruppen in den USA auf ca. 19%.

Da die mittlere Lebenserwartung mongoloider Kinder nach Bleyer nur etwa 12,6 Monate betrug, dürften die britischen Schätzungen, nach denen 40 bis 50% aller neugeborenen Schwachsinnigen zur Gruppe der Mongoloiden gehörten, an Wahrscheinlichkeitswert gewinnen. Benda schreibt schließlich, daß der Mongolismus zu den beunruhigendsten Kinderkrankheiten gehöre, da die Zahl der mongoloiden Neugeborenen etwa gleich groß sei wie die der durch ein Geburtstrauma benachteiligten Kinder. Die Zahl der Mongoloiden sei größer als die Summe aller angeborenen Mißbildungen sowie höher als die der postinfektiösen Geistesschwächen.

Auch nach dem zweiten Weltkrieg schien in Mitteleuropa eine deutliche *Zunahme* des *Mongolismus* festzustehen. So sah Klebanow statt der normalerweise zu beobachtenden „Mongoloidenquote“ von 1 auf 6-7000

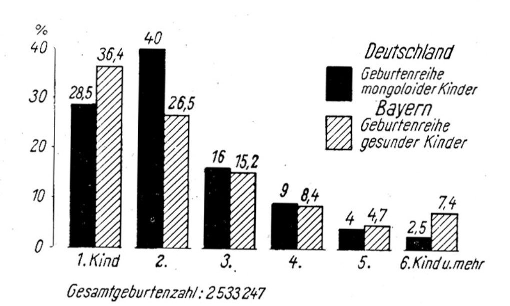
Als Vortrag auf der Deutschen Therapiewoche 1954 in Karlsruhe am 3. Kongreßtag unter dem Präsidium von Herrn Prof. Dr. Uhlenbruck, Köln, gehalten.

Geburten, unter Frauen, die nach der Entlassung aus Hunger- und Konzentrationslagern Kinder zur Welt brachten, eine vierzigfache Erhöhung. H a u b o l d stellte fest, daß von 150 mongoloiden Kindern, die in den letzten Jahren in München zur Behandlung kamen, 74% in den 10 Kriegs- und Nachkriegsjahren zwischen 1940 und 1949 geboren waren (Abb. 1).



A b b. 1: Krisenbedingte Zunahme des Mongolismus im Vergleich zur Geburtskurve in Bayern zwischen 1933 und 1953. (Die Geburtenspitze 1943/44 ist nur charakteristisch für Bayern, wohin während des Bombenkrieges zahlreiche schwangere Mütter zur Entbindung flüchteten.)

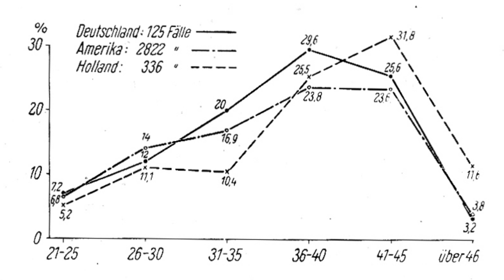
Überdies hatte sich die Stellung des mongoloiden Kindes in der Geschwisterreihe, das vor dem Krieg eindeutig am Ende stand, klar nach vorn verschoben. Gegenwärtig sind die mongoloiden Kinder in Süddeutschland meist 1. oder 2. Kinder. Diese Entwicklung ging nicht parallel zu dem Übergang vom 1- zum 2-Kindersystem (Abb. 2).



A b b. 2: Stellung des mongoloiden Kindes aus Deutschland im Vergleich zur Geburtenreihe gesunder Kinder aus Bayern. Gesamtgeburtenzahl in Bayern 2 533 000 Kinder, 153 mongoloide Kinder.

Auch das *Alter* der Mütter mongoloider Kinder hatte sich deutlich verschoben. Vor dem zweiten Weltkrieg lag die Maximalbedrohung der Mütter etwa beim 40. bis 42. Lebensjahr. Gegenwärtig liegt sie beim 36. Lebensjahr (Abb. 3).

Durch die Untersuchungen von G u g g i s b e r g, D u n n, B a l f o u r, G r e b e, H o l b e i n u. a. wurde bekannt, daß Frauen ohne Ernährungszulagen während Hungerzeiten eher zur Geburt von Mißbildungen sowie zu Fehl-, Früh- und Totgeburten neigten als solche *mit*



A b b. 3: Durchschnittsalter der Mütter mongoloider Kinder in Holland, USA und Deutschland zwischen 1939 und 1949 (nach B l e y e r, v a n d e r S c h e e r und H a u b o l d).

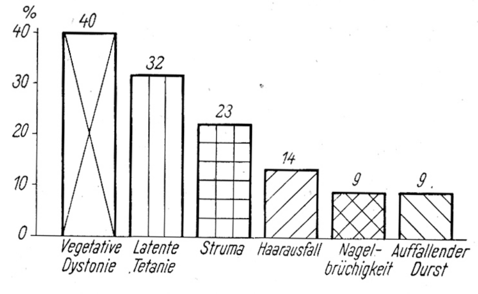
Ernährungszulagen. In Sachsen fand N o w a k, daß vor dem Krieg 50,8% der Hausfrauen und 32,2% der Arbeiterinnen sowie 17% der Angestellten an der Geburt von Entwicklungshemmungen beteiligt waren. Nach mehrjähriger Zuteilung von unzureichenden Normalrationen entfielen 87,8% der mißgebildeten Kinder auf Hausfrauen, während die Arbeiterinnen mit Ernährungszulagen nur noch 5,2% der Mißbildungen zur Welt gebracht hatten.

Die allgemeine Zunahme von Entwicklungshemmungen wurde von G e s e n i u s und E i c h m a n n, von K l e b a n o w und H e g n a u e r, von N o w a k, A r e s i n, S o m m e r sowie von H o l b e i n eindeutig nachgewiesen. Einigkeit herrschte über die Zunahme der neuroektodermalen Mißbildungen, die 3—4fache Friedenswerte erreichten, während z. B. G e s e n i u s die Ansicht vertrat, daß der Mongolismus in Berlin nicht zugenommen hätte.

3. Endokrine Störungen der Mütter, Entwicklungshemmungen und mongoloide Idiotie bei den Kindern

Im Anschluß an die ukrainische Hungersnot nach dem ersten Weltkrieg fand S t e f k o in den Ovarien hungertoter Frauen einen völligen Schwund der Bläschen- und Primordialfollikel. Der Uterus einer 30jährigen glich dem einer Matrone. N a u j o k s bewies in seiner Arbeit „Kriegs- und Nachkriegsopfer der Frau" daß durch Ernährungsschäden sowie durch psychischen Schock ernste Störungen der Gravidität mit Abort, Frühgeburt, intrauterinem Fruchttod, Blasensprung usw. gehäuft auftraten, so daß Spät- und Dauerschäden bei den in der Krisenzeit geborenen Kindern nicht verwunderlich waren.

Von 126 Müttern mit mongoloiden Kindern hatten 24% starke Zyklusstörungen und 20% auffällige Hungererscheinungen vor der kritischen Schwangerschaft gehabt (H a u b o l d). In den 27% wurden Blutungen während der ersten drei Schwangerschaftsmonate, in 21% eine Frühgeburt des mongoloiden Kindes festgestellt. Bei 10% waren vor dem Erscheinen des mongoloiden Kindes Fehlgeburten vorausgegangen. Beim gleichen Hundertsatz verlief der Geburtsakt abnorm. 13% der Mütter mongoloider Kinder konnten nicht oder kaum stillen.



A b b. 4: Endokrine und Stoffwechselstörungen bei 126 Müttern mongoloider Kinder (in %).

Durch die Arbeiten von I. B. M a y e r, S m i t h und W i t h e war bekannt, daß bei Müttern, die an Hyperthyreosen, *Diabetes mellitus* sowie an *Fett-* oder *Magersucht* litten, in erhöhtem Maß Fehlgeburten oder Entwicklungshemmungen auftraten. B e n d a fand bei Müttern mongoloider amerikanischer Kinder 39% Strumen. H a u b o l d sah bei der gleichen Müttergruppe in Süddeutschland 29% Hyperthyreosen. 32% dieser Mütter

zeigten eine *latente Tetanie,* 40% das Krankheitsbild einer *vegetativen Dystonie.* 9% der Mütter mongoloider Kinder klagten über abnorme, wohl hypophysär oder zentral bedingte *Dursterscheinungen* (Abb. 4).

An ursächlichen Zusammenhängen zwischen endokrinen Entgleisungen, insbesondere Insuffizienz der Gonaden, der Hypophyse und der Schilddrüse mit gehäuftem Auftreten geschädigter Kinder dürfte demnach kaum mehr zu zweifeln sein.

4. Vitaminmangel, endokrine Störungen und Entwicklungshemmungen

Hale erzeugte als erster bei Ferkeln von Sauen, die während der Tragzeit einem *Vitamin-A-Mangel* ausgesetzt wurden, schwere Störungen der Augenbildung in Gestalt von Anophthalmie und Mikrophthalmie. Er beobachtete gleichzeitig verlagerte Nieren, akzessorische Ohren, Hasenscharten und Wolfsrachen. Mellanby sah bei Kälbern von Vitamin-A-Mangel-Rindern, Blindheit, Augenmißbildungen sowie Kümmerlinge.

Warkany, Wilson und Schraffenberger erzeugten bei den Nachkommen von Vitamin-A-Mangel-Ratten bis zu 75% Mißbildungen des Herzens und der Gefäßstämme. Die Ausdifferenzierung von Nebennieren und Gonaden stockte. Die Ganglien in der Hirnrinde, besonders in der grauen Substanz und in den großen Kernen, zeigten Primitivformen und mangelnde Ausdifferenzierung. Gleichzeitig wurden Störungen der Augen und Mißbildungen beobachtet.

Bassi fand bei mongoloiden Kindern sowie bei Personen mit angeborenen Mißbildungen Zeichen einer *B_2-Avitaminose.* Nach Giraud und Boissot führte Laktoflavinmangel zu Gaumenspalten, Wolfsrachen, Syndaktelie, verkürzten Extremitäten. Houet und Le Comte-Ramouil konnten nachweisen, daß zwischen normaler Fruchtbarkeit und Sterilität im Gefolge von Vitamin-B_2-Mangel eine Zeitspanne vorhanden ist, in der sich die befruchteten Eier zu Mißbildungen entwickelten. Sie bewiesen ferner, daß für die Entstehung eines normalen Genitalzyklus Vitamin A, B_2 sowie Vitamin D notwendig sei. Im übrigen können auch Phosphormangel, Mangan-, Kupfer- und Kobaltmangel zu schweren Veränderungen bei tierischen Embryonen führen.

Die Fülle der Tierexperimente beweist also, daß zur Ausbildung einer gesunden Nachkommenschaft u. a. die fettlöslichen Vitamine A, D und E sowie die wasserlöslichen Vitamine des B-Komplexes, vor allem aber Laktoflavin notwendig sind.

Aus diesen Gründen untersuchten wir zunächst die Mütter mongoloider Kinder auf Vitamin-A-Mangelerscheinungen. Wir fanden bei 41% ausgeprägte Hemeralopie sowie bei 29% übermäßige Lichtempfindlichkeit. Da diese Faktoren, d. h. der Vitamin-A-Mangel, auch bei der Entstehung hypophysärer Fett- und Magersuchten, für das Auftreten von Zyklusstörungen, vor allem aber von Hyperthyreosen eine Rolle spielen, wie durch Lackner, Haubold und Meyer eindeutig nachgewiesen werden konnte, war bei den Müttern mongoloider Kinder nicht nur der Vitamin-A-Mangel, sondern auch in erheblichem Umfang eine entsprechende endokrine Störung festzustellen.

Nachdem derartige Mangelerscheinungen im Tierexperiment zur charakteristischen Entstehung von Mißbildungen führen konnten, die auch beim Menschen im Gefolge von Hungerzeiten vermehrt auftraten, lag es nahe, den Versuch zu wagen, den Kindern nachträglich diejenigen Vitamine, Mineralsalzgemische, Eiweißbausteine usw. zuzuführen, die ihren Müttern während der entscheidenden Schwangerschaftsmonate voraussichtlich gefehlt hatten. Wir bezeichnen diese Phase der Mongolisbehandlung als *Basistherapie.*

5. Nachreifungsbehandlung des Mongolismus

Der zum Auftreten einer menschlichen oder tierischen Entwicklungshemmung führende Vitamin-Mangel kann durch Mangelernährung der Mütter, im Gefolge von Hunger und Notzeiten hervorgerufen werden. Er kann aber auch bei Müttern entstehen, die vor der kritischen Schwangerschaft durch Infekte zu einem sekundären Vitamin-Mangel gelangt sind, da Viruserkrankungen (Masern = lichtscheu, Poliomyelitis, Röteln) zu einem ausgesprochenen Vitamin-A, B_2- und Vitamin-C-Mangel führen können.

Haubold und Lackner wiesen überdies nach, daß auch die weit verbreiteten Streptokokken-Infekte (Sinusitis, Tonsillitis, Zahngranulome) hemeralopisch und serologisch zu einem deutlich nachweisbaren Vitamin-A-Mangel führen konnten. Für die Vitamine B_1, B_2 und C sind ähnliche Zusammenhänge bekannt (Abb. 5).

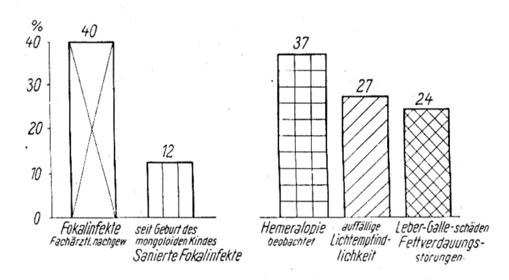


Abb. 5: Infekte, Verdauungsstörungen und Vitamin-A-Mangelerscheinungen bei 126 Müttern mongoloider Kinder.

Es mußte deshalb festgestellt werden, ob und in welchem Ausmaß die üblichen *Fokalinfekte* bei den Müttern mongoloider Kinder oder bei den Kindern selbst gehäuft in Erscheinung traten. Tatsächlich fanden sich bei 126 Müttern mongoloider Kinder in 40% fachärztlich nachgewiesene streuende Fokalherde, in erster Linie chronische Tonsillitiden oder Sinusinfekte. Zahngranulome, deren Streufähigkeit schwer festzustellen ist, waren bei mehr als der Hälfte dieser Mütter vorhanden. Bei 12% der Mütter waren die Fokalherde nach der Geburt des mongoloiden Kindes saniert worden. Da gleichzeitig 24% der Mütter mongoloider Kinder über Schwierigkeiten der Fettverdauung oder Schädigungen des Leber-Gallensystems klagten, ließ sich an einer Häufung von Vitaminmängeln bei diesen Müttern nicht mehr zweifeln, zumal bei der Mehrzahl der streuenden Herde vergrünende Streptokokken festgestellt werden konnten.

Die Infektsanierung der mongoloiden Kinder erschien aber nicht nur im Hinblick auf mögliche mütterliche Mangelzustände, sondern auch im Hinblick auf eigene fokaltoxische Störungen notwendig, da bei 49% von 126 mongoloiden Kindern chronische Infekte im Bereich der Nase, des Rachens, oder im Gebiet der Nebenhöhlen festgestellt wurden. Die Basisbehandlung des Mongolismus war deshalb untrennbar mit einer *Focussanierung* verbunden.

Vitaminmangelerscheinungen, insbesondere auf dem Gebiet der Carotinoide führen beim Tier und beim Säugling zu mangelnder Ausdifferenzierung des Darmepithels mit Neigungen zu bakteriellen Verdauungsstörungen und Schwierigkeiten der Fettemulgierung und Resorption. Mit diesem Verdauungsvorgang ist aber zugleich eine ausreichende oder mangelnde Versorgung mit den lebenswichtigen Vitaminen verbunden. Auf Grund dieser Zusammenhänge wurden die fettlöslichen Vitamine grundsätzlich in emulgierter Form, d. h. in Gestalt von Amulsin (10 bis 20 Tropfen), Demulsin (5 Tropfen) und Emulsin bzw. Emulsin forte (5 Tropfen) je nach Alter des Kindes verabfolgt. Die Emulgate werden am leichtesten in Milch getropft und getrunken. Sie sind praktisch geschmacklos. Sie werden vom nichtausdifferenzierten Darmepithel der Mongoloide aufgenommen. Resorptionsschwierigkeiten fehlen für die wasserlöslichen Vitamine des B-Komplexes sowie für das C-Vitamin. Sie werden in ausreichendem Maß in Gestalt von Polybion, Polyvital, BVK-Sirup oder von Lithrison gegeben. Bei längerer Behandlung hat sich Multibionta-Paste bewährt. Aus Ersparnisgründen können kombinierte Glutaminsäure-Vitamin-B-Präparate wie Bioglutan, Viglutal oder Addivit (täglich je 1 Tablette) gegeben werden. Besonders billig ist Bier- oder Bäckerhefe, die nach Sondervorschrift einzunehmen ist. Große Dosen von C-Vitamin werden in Fruchtsäften (Cebion, Redoxon forte oder fortissimum) aufgelöst.

Wichtig ist eine ausreichende Versorgung der mongoloiden Kinder mit allen lebensnotwendigen Mineralsalzen, einschließlich der Phosphate, um das Gleichgewicht der Elektrolyte im Serum zu gewährleisten. Hier hat sich Terrakoron mit oder ohne Spurenelement-Zusatz, von letzterem täglich 1—2 Teelöffel, bewährt. Terrakoron mit Spuren wird wöchentlich höchstens 2—3mal 1 Teelöffel verabfolgt. Dieses Präparat enthält neben Phosphaten, Calcium, Kalium, Magnesium, Aluminium, Silicium und Eisen auch Cu, Co, Mn, Zn, in homöopathischen Dosierungen von D_4 bis D_8 pro Teelöffel bzw. pro Ration.

Die *Basistherapie* wird durch eine *Diät* ergänzt, die viel Milcheiweiß in Form von Quark, Käse, Joghurt, sowie Fisch, Ei und Leber enthält. Zur Erleichterung der Fettverdauung wird ausschließlich Milchfett oder Pflanzenöl verwendet.

Die Basisbehandlung wird durch eine *Substitutionstherapie* mit *Hormonen* oder *Frisch-* bzw. *Trockenzellen* ergänzt, nachdem bei 126 mongoloiden Kindern in 75% Schilddrüsenstörungen nachgewiesen wurden. Gleichzeitig fanden sich in 78% Stoffwechselstörungen im Gebiet der Hypophyse, in 96% Thymusunterfunktionen und in 76% Hypothalamus-Störungen.

In den ersten Jahren wurden möglichst Vollextrakte der betr. endokrinen Drüsen in Gestalt von Adenoton, Präphyson, von Thymusdragees sowie von Thyreoidin verabfolgt. Die Mengen schwankten je nach Alter des Kindes und nach Schwere des Falles zwischen 1 und 6 Dragees pro Woche. Sie sind also verhältnismäßig gering dosiert, da das Schwergewicht der Behandlung auf den Gaben von Vitaminen, Mineralsalzen und Eiweißbausteinen liegt. Die Substitutionstherapie der nicht voll arbeitenden endokrinen Organe soll evtl. mögliche Nachreifungsvorgänge in den endokrinen Drüsen nicht behindern.

Neuerdings wurden auf Grund der *Dermatomdiagnostik* des *Endokrinums,* sowie nach eingehender klinischer Überprüfung bzw. unter gleichzeitiger Heranziehung der Abderhaldenschen Proteinase-Reaktionen Trocken- oder Frischzellen verabfolgt, wobei nach P. Niehans beim Mongolismus vor allem Zellaufschwemmungen von Thymus, Schilddrüse, Hypophyse, Plazenta und evtl. Frontalhirn gegeben werden.

Die Substitutionstherapie mit endokrinen Drüsenextrakten oder mit Zellen wird erst nach einer evtl. notwendigen Focussanierung und nur in Ergänzung der Basisbehandlung durch Vitamine, Mineralsalze in Verbindung mit einer entsprechenden Diät gegeben. Reine Hormon- oder Zelltherapie führte ebensowenig zu optimalen therapeutischen Ergebnissen wie reine Vitaminbehandlung.

6. Ergebnisse der kombinierten Nachreifungsbehandlung des Mongolismus

Die ersten Versuche, die mongoloide Entwicklungshemmung durch eine Nachreifungsbehandlung von Vitaminen, Salzen, Hormonen oder Zellen in Verbindung mit einer milchfett-milcheiweißreichen Ernährung begannen im Jahre 1950. Wegen der kurzen Zeitdauer können die bisherigen Behandlungsergebnisse an 126 genauer verfolgten Kindern mit Mongolismus noch erhebliche Korrekturen erfahren.

Nachreifungsvorgänge wurden auf folgenden Gebieten beobachtet:

1. Somatische Entwicklung

Längenwachstum: Auffällig und überraschend war der Wachstumsantrieb, den die mongoloiden Kinder durch die Therapie erfuhren. Je nach Alter und Lage schwankte die Längenzunahme pro Jahr 5 und 8 cm im Durchschnitt. In 1 Fall betrug die Längenzunahme 11 cm. Das Gewicht nahm nicht entsprechend zu. Dickliche, zum adiposo-genitalen Typ neigende Kinder wurden schlanker und muskulöser. Kümmerer wurden kräftiger und leistungsfähiger. Am deutlichsten kam diese Entwicklung beim Anheben der Kinder zum Ausdruck. Die vor Behandlungsbeginn meist „bleischweren" mongoloiden Kinder zeigten nach etwa 6—12monatiger Behandlung normales „Hubgewicht", während sie vorher sich wesentlich schwerer heben ließen, als dies ihrem Waagegewicht entsprochen hätte.

Hypotonus der Stützgewebe: Der Gewebshypotonus, die charakteristische Überstreckbarkeit der Glieder, insbesondere der Hände, die Neigung zum Türkensitz, war bei 64% der Kinder günstig zu beeinflussen. Das bei 84% der Kinder feststellbare „Bleigewicht" verschwand nach 18 Behandlungsmonaten bei der Hälfte aller Fälle.

Dickbauch: Infolge der Bindegewebs- und Muskulaturschwäche war nach Jahresfrist der bei 23 Kindern beobachtete auffällig dicke Leib bei 8 Kindern völlig verschwunden. Bei 11 Kindern hatte der Leibesumfang, in Verbindung mit einer strafferen Körperhaltung, deutlich abgenommen. In 4 Fällen bestand der Dickbauch unverändert weiter.

Hypogenitalismus und *Kryptorchismus:* Bei 24 mongoloiden Knaben mit doppelseitigem Kryptorchismus war dies Phänomen nach Jahresfrist in 4 Fällen beiderseits durch einen normalen Deszensus abgelöst worden. In 13 Fällen war 1 Hoden in das Scrotum herabgewandert.

Bei etwa der Hälfte dieser Knaben hatten sich die Zwerghoden nach 2jähriger Behandlung deutlich vergrößert. Teilweise waren sie normal geworden. Entsprechende Änderung zeigte die genitale „Schürzenbildung" am Mons pubis. Der häufige Zwergpenis vergrößerte sich dagegen während einer zweijährigen Behandlungsperiode nur bei einem Viertel der beobachteten Fälle.

Makroglossie: Von 45 Kindern mit diesem ausgeprägten Symptom war die Makroglossie nach 2jähriger Behandlung in 12 Fällen völlig verschwunden. In 18 Fällen trat sie nur noch bei Ermüdung oder starker Anstrengung auf.

Fehlerhafte Gaumenanlagen, persistierende Gaumenfalten: Von 36 Kindern mit obigen Symptomen waren die Gaumenfalten bei 22 nach 1½jähriger Behandlungsdauer normalisiert. In 3 Fällen hatte sich ein ursprünglich vorhandener Hoch- oder Spitzgaumen bis zu 3 mm gewölbt oder geweitet, ohne daß ein mechanischer Eingriff vorgenommen worden wäre.

Augenabstand und Nasenform: Während der durch die Akromikrie bedingte relativ weite Augenabstand wenig beeinflußbar war, änderten sich Nasenform und -größe erheblich. Von 19 Knopfnasen waren nach 2 Jahren nur noch 2 unverändert. In 6 Fällen war die ursprünglich pathologisch kleine Nase nicht mehr nachweisbar. Mit dem Herauswachsen aus dem „Flachgesicht" schienen sich die Augenhöhlen zu vertiefen. Das Gesicht wurde plastischer (Abb. 6).



Abb. 6: Charakteristische Veränderungen der Plastik des Gesichtes durch Nasenwachstum bei dem 13jährigen mongoloiden Kind I. K. nach 3jähriger Behandlung. Das zunächst nicht schulfähige 10jährige Kind besucht jetzt eine ländliche Volksschule.

Defizit der Handwurzelknochen: Ein Charakteristikum für die mongoloide Idiotie ist die verlangsamte Ausbildung der Knochenkerne in den Hand- und Fußwurzeln. Bei mehr als der Hälfte aller untersuchten Fälle wurden die Knochenkerne innerhalb eines Jahres zur altersgemäßen Nachreifung veranlaßt. In 3 Fällen erfuhr die charakteristisch verkürzte Mittelphalange des 5. Fingers einen Wachstums-Impuls von 2—3 mm!

Marmorhaut und Akrocyanose: Bei 48 Kindern mit ausgeprägter Marmorhaut bzw. Akrozyanose war dieses Phänomen nach 2jähriger Behandlung an den Händen, am Rumpf und Gesäß weitgehend verschwunden. An Füßen und Beinen war die Umwandlung der Archikapillaren wesentlich schwerer zu erreichen.

Lanugobehaarung: Auffällige Lanugobehaarung wurde bei 33 mongoloiden Kindern festgestellt. Bei 15 von ihnen war sie nach 18monatiger Behandlung völlig oder weitgehend verschwunden.

Obstipation: Bei 25 mongoloiden Kindern mit starker Obstipation konnte diese Erscheinung in 13 Fällen nach Jahresfrist behoben werden. In 8 weiteren Fällen trat sie nur noch nach Diätverstößen in Erscheinung. In einem Falle verstärkte sich die Stuhlverhaltung. Beim Best der Kinder blieb sie unbeeinflußt.

Verstärkter Durst: 22 mongoloide Kinder klagten über verstärkten Durst. Bei der Hälfte war dies Phänomen nach Jahresfrist deutlich herabgesetzt, bei 2 Kindern normalisiert.

2. Psyche und soziales Verhalten

Von 22 mongoloiden Kindern, deren Schulfähigkeit besonders überprüft wurde, waren zu Behandlungsbeginn nur 4 *hilfsschulfähig.* Nach 3 Behandlungsjahren konnten weitere 12 Kinder der Hilfsschule zugeführt werden. Im gleichen Zeitraum kamen 2 bisherige *Hilfsschüler* in eine *Normalschule.* Allerdings werden die einzelnen geistigen Bezirke sehr unterschiedlich beeinflußt. Während die bildungsfähigen mongoloiden Kinder ordentlich schreiben und lesen lernen, bildet der Zahlenraum über 10 hinaus meist erhebliche Schwierigkeiten. Nur 2 der schulfähigen mongoloiden Kinder zeigten fast normale Rechenleistungen (Abb. 7).



Abb. 7: Der Epikanthus bleibt auch bei guter psychischer Weiterentwicklung erhalten. Das Kind L. besucht die Normalschule und gilt als mittlere Schülerin.

Bei kleineren Kindern und nichtschulfähigen Mongoloiden wurde die *Sprachentwicklung* im Hinblick auf Wort- und Satzbildung sowie die Entwicklung der Stimme als Test benutzt. Von 86 Kindern war bei 8% die Sprachstörung nach 2jähriger Behandlung weitgehend behoben. 43% zeigten Besserung im Satzbau, zunehmenden Wortreichtum, sowie Aussprachefortschritte. Die Verbesserung und Erweiterung des Sprachvermögens geht meist mit zunehmender *Normalisierung* der *Mimik* und Verbesserung der *Gestik* Hand in Hand. Dieser Vorgang ist natürlich, da schon das normale Kind

denkt, um zu handeln. Es handelt gleichzeitig um zu denken. Erst die Erziehung hebt die ursprüngliche Einheit zwischen Denkprozeß und Mitbewegung, zwischen Gestik, Denken und Auslösung von Gefühlsmomenten weitgehend auf.

Einen weiteren Maßstab für die therapeutische Beeinflussung der Psyche bietet das *soziale* Verhalten der Kinder. Zunächst wird der Spieltrieb angeregt und intensiviert. Mongoloide Kinder, die ursprünglich wahllos von einem Spielzeug zum anderen griffen, und bei keinem Spiel aushielten, lernten ruhig und hingegeben längere Zeit hindurch zu spielen. Von 48 ruhelosen Kindern zeigten mehr als die Hälfte nach zweijähriger Behandlung zunehmende Zielstrebigkeit und wachsende Ausdauer. Von 78 manuell besonders ungeschickten Kindern lernten 46 nach einjähriger Behandlung Beschäftigungsspiele. Von 36 kritiklos unternehmenden und überforschen Kindern zeigten 21 nach Jahresfrist erhöhte Zurückhaltung sowie im Straßenverkehr größere Vorsicht.

Bei kleinen Kindern nimmt die *Beobachtungsgabe und Registrierfähigkeit* zu. Reiseeindrücke, Familienerlebnisse werden genauer, wenn auch in sprachlich oft unzulänglicher Form wiedergegeben.

Ängstlichkeit und Unsicherheit, teilweise bedingt durch mangelnde geistige Konzentration, teilweise auch durch körperliche Tapsigkeit, vergeht zusehends. Die Kinder lernen teilweise Gefahren richtig abschätzen, sie werden auf Zureden zugänglich. Bei richtiger Erziehung werden sie folgsam und benehmen sich auch in fremder Umgebung auf der Straße, in der Eisenbahn usw. unauffällig.

Zum Wesen einer echten Nachreifung gehört die Beeinflussung verkümmerter Instinkte, verengter geistiger Reaktionsbreite. Dies setzt voraus, daß die ärztlichen Bemühungen durch heilpädagogische Maßnahmen unterstützt werden. *Erziehungshilfe* durch Elternhaus oder geübte Erzieher ist um so notwendiger, da sämtliche von uns behandelten mongoloiden Kinder schwachsinnig waren. Überdies wurden bei 86% der Kinder partielle geistige Fehlleistungen, bei 58% auffallende Unruhe und Nervosität, bei 41% weitgehend verkümmerter Spieltrieb festgestellt.

Die Nachreifung verändert die Umweltbezogenheit des Kindes, sein Autismus wird teilweise durchbrochen. Das ursprünglich kaum auf Vorbilder sinnvoll reagierende mongoloide Kind ahmt nicht nur nach. Es beginnt sich jetzt mit guten oder schlechten Vorbildern auseinanderzusetzen. Wird daher das im Gefolge der Therapie zu beobachtende langsame geistige Erwachen des mongoloiden Kindes nicht von wohldurchdachten, der jeweiligen Entwicklung des Kindes angepaßte Erziehungsmaßnahmen unterstützt, so bleibt ein Dauererfolg versagt, ja, es können sogar erhebliche Rückschläge auftreten.

Das mongoloide Kind mit einem geistigen Entwicklungsalter von 3 Jahren mit einem Lebensalter von 8 Jahren verarbeitet auch nur die Erfahrungen eines dreijährigen. Unter dem Einfluß der Nachreifungstherapie können nun bisher kaum berührbare Erlebnisbereiche etwa eines 5jährigen ansprechbar werden. Fehlen zu diesem Zeitpunkt die notwendigen erzieherischen Einwirkungen, fehlen vor allem Vorbilder in der Umgebung, so kann der Nachreifungsprozeß nicht ungestört ablaufen. Neue und unerwartete psychische Gefahren treten auf.

Da in den *Anstalten* behandelte und nicht behandelte Kinder zusammenleben, stößt das mongoloide behandelte Kind täglich auf neue negative Vorbilder, deren Einfluß weder Lehrer noch Erzieher völlig ausgleichen können. Aus diesem Grund erweist sich ein harmonisches *Elternhaus* mit gesunden Beziehungen zwischen Eltern und Kindern sowie zwischen den Geschwistern untereinander auch der besten Anstaltserziehung als überlegen. Hier liegt eine bisher nicht lösbare Problematik für jede ernsthafte Nachreifungsbehandlung.

Zur Nachreife gehört auch die *körperliche Ertüchtigung.* Täglicher Sport, Schwimmen, Wandern und Geschicklichkeitsübungen sollen das langsam sich festigende Gefühl für die Leistungsfähigkeit des eigenen Körpers kräftigen und unterbauen. Das Gefühl, sich selbst etwas zumuten zu können und auch sportlich etwas zu leisten, hebt das Selbstbewußtsein des mongoloiden Kindes ungewöhnlich. Dies beweist ein 12jähriger mongoloider Bub, der nach dreijähriger Nachreifungsbehandlung, nach langjähriger systematischer Erziehung und zielbewußter sportlicher Ertüchtigung nicht nur 90 cm hoch springt, sondern auch schwimmt, kugelstößt, angelt usw. (Abb. 8).

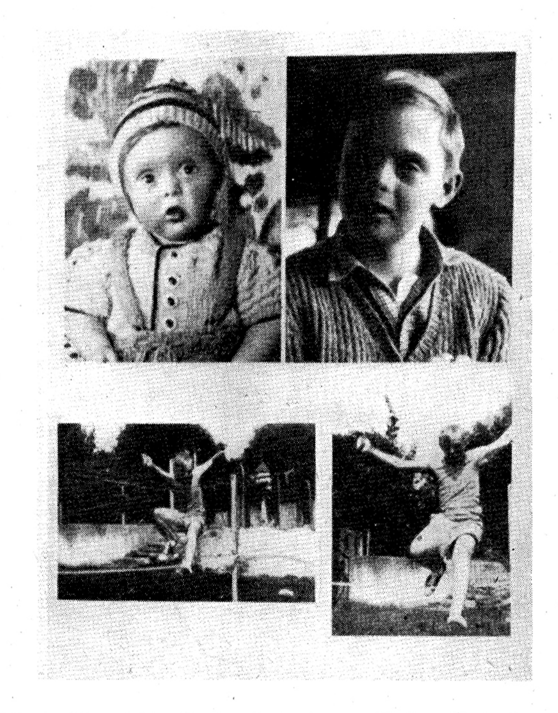


Abb. 8: Mongoloider Knabe als 3- bzw. 12jähriges Kind. Er springt 90 cm hoch und stößt die Kugel vorschriftsmäßig.

Während die Nachreifungsbehandlung mongoloider Kinder im Elternhaus bei etwa 50% der behandelten Kinder überraschend gute, bei weiteren 20% partiell günstige und nur bei 30% völlige Versager zeigte, ist über die Nachreifungsbehandlung im Anstaltsmilieu trotz größten Einsatzes der Anstaltsleitungen, die zu einer Probebehandlung von Kindern herangezogen wurden, kein endgültiges Urteil zu fällen. Auf anfänglich große Erfolge folgten eindeutige Rückschläge. Sie werden wahrscheinlich nur durch eine Lösung des Vorbildproblems und durch völlig neuartige Erziehungsmethoden im günstigen Sinne überwunden werden können.

7. Behandlung des mongoloiden Kindes, ein Nahziel

Die kritische Sichtung der bisherigen Erfolge und Mißerfolge einer Nachreifungsbehandlung zeigt zunächst, daß die auf spätere Schwangerschaftsmonate zurückzuführenden Krankheitssymptome oft in erfreulichem Ausmaß zu bessern sind. Ursprünglich vollständig angelegte Organe und Organsysteme können also durch Zufuhr der für die Entwicklung des Neuroektoderms, des Mesoderms oder Entoderms notwendigen Wirkstoffe, Salze und Eiweißbausteinen auch postnatal bis zum gewissen Grad beeinflußt werden. Dagegen sind Organanlagen, die in den ersten Schwangerschaftsmonaten unvollständig fundiert wurden, nicht beeinflußbar.

Da überdies die Nachreifung der mongoloiden Entwicklungshemmung Jahre in Anspruch nimmt, können die bisherigen Behandlungsergebnisse nur mit einigem Vorbehalt wiedergegeben werden.

Trotzdem ist die *Nachreifungsbehandlung* weiter ausbaufähig, sobald man sich darüber klar wird, daß der werdende Mensch vom Tag der Zeugung bis zur Geburt einem genauen Entwicklungsfahrplan folgt, der in großen Zügen auch nach Beendigung des Embryonalstadiums bis zur Pubertät und Reife weiter abläuft, Dabei sind wahrscheinlich diejenigen Organsysteme, die normalerweise am spätesten fertig ausdifferenziert sind, wie z. B. das Zentralnervensystem, sowie gewisse Teile des Vegetativums und des endokrinen Systems, aber auch die Wachstumszonen im Stützapparat nachhaltiger und weitgehender zu beeinflussen als diejenigen Organe und Organsysteme, die praktisch mit der Geburt nahezu ausdifferenziert sind.

Es ist wahrscheinlich, daß die bisherigen Behandlungsresultate durch systematische Gaben embryonaler Zellverbände des ZNS und Vegetativums noch günstiger zu beeinflussen sind, als durch die früher angewandten Gaben von Hormonen oder Drüsenauszügen.

Die bisherige *Nachreifungsbehandlung* des *Arztes* muß durch entsprechende erzieherische Maßnahmen der Heilpädagogik ergänzt und erweitert werden, da das heranwachsende mongoloide Kind nicht nur als somatische Einheit, sondern als werdender Mensch gleichzeitig auch auf geistigem und seelischem Gebiet entsprechend gefördert und nachhaltig beeinflußt werden muß, wenn nicht die gesamte Therapie im Endeffekt nutzlos verlaufen soll.

8. Verhütung der Geburt mongoloider Kinder durch rechtzeitige Sanierung bedrohter Mütter — das Fernziel

Während der *Nachreifungsbehandlung* des mongoloiden Kindes wahrscheinlich Grenzen gesetzt sind, so daß bestenfalls aus schwachsinnigen Anstaltsinsassen oder pflegebedürftigen Familienmitgliedern Hilfskräfte werden können, die einmal im bescheidenen Umfange ihren Lebensunterhalt selbst verdienen können, verspricht die *Müttersanierung* und -prophylaxe für den Arzt, für die Mütter selbst und damit für ihre Familien, sowie für den Sozialpolitiker befriedigende Resultate. Vorausgesetzt, daß es gelingt, die besonders bedrohten Müttergruppen zu veranlassen, vor Beginn einer Schwangerschaft, oder ganz im Anfang sich unter ärztlicher Leitung einer prophylaktischen Behandlung und Sanierung zur Erzielung eines gesunden Kindes zu unterziehen.

Welche Maßnahmen erscheinen daher beim gegenwärtigen Stand unseres Wissens über den Mongolismus für den Ausbau einer *Mütterprophylaxe* praktisch durchführbar?

1. Sehr junge Mütter mit noch nicht ausgeglichenem Zyklus sollten sich vor jeder Schwangerschaft ärztlich beraten lassen. Das gleiche gilt für ältere Frauen jenseits des 35. bzw. 40. Lebensjahres, besonders wenn präklimakterische Erscheinungen sich andeuten. Dies gilt auch für alle Frauen mit Dysmenorrhoe und Zyklusstörungen.

2. Alle Frauen mit einer Hyperthyreose, mit Diabetes, mit hypophysärer Fett- und Magersucht sollten sich einer endokrinen Basisbehandlung unterziehen. Das gleiche gilt für Frauen mit vegetativer Dystonie oder latenter Tetanie.

3. Jede Frau sollte vor Beginn einer Schwangerschaft ihre Zähne sanieren lassen. Chronische Sinuserkrankungen, chronische Tonsillenerkrankungen sollten ebenso saniert werden wie chronischer Appendix oder Gallenblaseninsulte. Auch Leberstörungen oder Nierenerkrankungen sollten vor jeder Schwangerschaft behandelt werden. Dies gilt auch für Frauen, die sonst anscheinend ganz gesund sind, in allen Lebensaltern, in denen sie ein Kind erwarten können.

4. Frauen, die kurz vor einer Schwangerschaft, oder zu Beginn einer Schwangerschaft einen akuten Infekt durchmachen, gleichgültig, ob dieser durch eine Virus- oder Bakterienerkrankung hervorgerufen wird, sollten für eine Auffüllung ihrer Depots an fettlöslichen Vitaminen, für eine ausreichende Zufuhr wasserlöslicher Vitamine, für eine Mineralsalz-Spurenelement- und eiweißreiche Ernährung sorgen. Auch die Fettversorgung mit essentiellen Fettsäuren sollte nicht vernachlässigt werden (Butter, Pflanzenöle, Schrotmehle, Hefen).

5. Grundsätzlich sollten alle Frauen, die schon einmal ein entwicklungsgehemmtes Kind zur Welt brachten, sowie Frauen mit häufigen Fehlgeburten, mit Frühgeburten oder mit Schwangerschaftsblutungen sich einer Müttersanierung unter ärztlicher Leitung unterziehen.

6. Zur Müttersanierung gehört die *Aufklärung* über die möglichen Zusammenhänge zwischen Ernährungsstörung, endokriner Entgleisung, Infektgeschehen und der Aussicht, in diesen Fällen eher ein entwicklungsgehemmtes oder mongoloides Kind zur Welt zu bringen, wenn nicht rechtzeitig für eine Sanierung gesorgt wird.

7. Die *Erziehung* der werdenden oder zukünftigen Mutter für die Geburt eines gesunden Kindes setzt neben den Maßnahmen zur körperlichen Ertüchtigung und psychischen Hygiene eine ausreichende und zweckentsprechende Ernährung voraus.

Auf die Bedeutung der fettlöslichen und wasserlöslichen Vitamine, der richtigen Eiweiß-, Fett- und Kohlehydratkost, des notwendigen Gehaltes an Mineralsalzen und Spurenelementen für das sich entwickelnde Kind ist mit Nachdruck hinzuweisen. *Richtige Müttterernährung ist für die Schwangere und ihr Kind ebenso notwendig, wie zweckentsprechende Säuglingsernährung nach der Geburt.*

Die Frauen sind darauf hinzuweisen, welche Bedeutung in diesem gesetzmäßigen Ablauf einer richtigen Ernährung der Muttermilch zukommt. Auf die Bedeutung des Kolostrums, das bei jeder Mastitis nicht richtig erzeugt wird, ist hinzuweisen.

milch zukommt. Auf die Bedeutung des Kolostrums, das bei jeder Mastitis nicht richtig erzeugt wird, ist hinzuweisen.

8. Zur Müttersanierung gehört neben der richtigen Ernährung und zweckentsprechenden Körperertüchtigung und Lebenshaltung auch die Kenntnis von schädlichen Auswirkungen von *Alkohol, Nikotin,* sowie von Behandlungen mit Antibiotici in nicht-lebensbedrohlichen Fällen.

9. Die Mütterprophylaxe wird nur dann erfolgreich verlaufen, wenn das öffentliche Gesundheitswesen, die Sozialversicherung oder die privaten Versicherungsträger in Zusammenarbeit mit den caritativen und Frauenverbänden, die zur Müttersanierung notwendigen Heil- und Behandlungsmittel bzw. -methoden zur Verfügung stellen.

Die vernünftige Handhabung der für die Entstehung und die Geburt eines gesunden Kindes notwendigen und möglichen Maßnahmen kann entscheidend dazu beitragen, daß in erbgesunden Familien weder Entwicklungshemmungen noch Mißbildungen, noch mongoloide Kinder geboren werden. Sie kann die Furcht und Not aus denjenigen Familien bannen, in denen bereits schwer erziehbare, entwicklungsgehemmte oder mongoloide Kinder vorhanden sind. Sehr jungen, sowie verhältnismäßig alten werdenden Müttern, Frauen mit Zyklusstörungen oder endokrinen Erkrankungen, die gern Kinder haben möchten, kann die Müttersanierung weitgehende Sicherheit verleihen, daß sie frohen Herzens der Geburt eines gesunden Kindes entgegensehen können.

Wird dieses Ziel erreicht, so hat der Krieg mit seinen Folgen, d. h. mit einer Zunahme von Entwicklungshemmungen und mongoloiden Kindern nicht nur zusätzliche Not geschaffen. Er hat auch dem Arzt und der Mutter neue Möglichkeiten eröffnet, künftig das Unglück eines mongoloiden oder entwicklungsgehemmten Kindes durch rechtzeitige Müttersanierung zu vermeiden Damit könnte sich das Problem des Mongolismus in der nächsten oder übernächsten Generation weitgehend „von allein“ erledigen.

Anschrift des Verfassers:
München, St. Paulsplatz 9

Aus der I. Med. Univ.-Klinik, Frankfurt/M. (Direktor: Prof. Dr. F. Hoff):

Die Zellulartherapie bei der chronischen differenzierten Glomerulonephritis

Von Priv.-Doz. Dr. med. R. HEINTZ, Frankfurt/M.

Seit der verbreiteten Anwendung von Frisch- und Trockenzellinjektionen nach Niehans ist auch verschiedentlich von der günstigen Wirkung dieser Behandlungsmethode bei Nierenerkrankungen berichtet worden.

An der I. Med. Univ.-Klinik in Frankfurt gilt seit Jahren den Nierenerkrankungen ein besonderes Interesse. Da wir an der Klinik zahlreiche Patienten mit chronischer diffuser Glomerulonephritis kennen, welche wir bereits über einen längeren Zeitraum beobachteten, hatten wir Gelegenheit, bei einigen dieser Patienten eine Trockenzellbehandlung* durchzuführen. Es handelt sich um 13 Patienten, die wir selbst mit Trockenzellinjektionen behandelten, und um 4 Patienten, die außerhalb unserer Klinik gespritzt wurden. In allen Fällen bestand eine chronische diffuse Glomerulonephritis, 13mal vom hypertonisch-vasculären, 4mal vom ödematös-albuminurischen Typ. Die Patienten befanden sich in verschiedenen Stadien ihrer Erkrankung, z. T. waren sie noch nierensuffizient, z. T. niereninsuffizient, einmal lag eine Urämie vor.

Unser Vorgehen bestand in der Verabreichung von je 2—3 Ampullen fötaler Niere und Placenta, bei den ödematösen Typen wurde außerdem noch Schilddrüse gespritzt. Die Patienten blieben zur Durchführung und Beurteilung der Therapie mindestens 10 Wochen in stationärer Beobachtung der Klinik. Es wurde eine Vorbeobachtungsperiode von wenigstens 2 Wochen und eine Nachbeobachtungsperiode im Anschluß an die Injektionen von mindestens 8 Wochen eingehalten.

In der Vor- und Nachbeobachtungsperiode wurden mehrmals z. T. täglich, untersucht: Konzentrationsfähigkeit der Nieren, Blutdruck, Körpergewicht, Diurese, Inulin und Para-Amino-Hippursäure-Clearance**, Albuminurie, Sediment, Harnstoffausscheidung im Harn, Konzentration der harnpflichtigen Substanzen im Blut, Elektrolyte im Blut und im Harn, Blutsenkung, Antistreptolysintiter im Serum, Bluteiweißbild und Allgemeinbefinden.

Trotz der zahlreichen und zeitraubenden Untersuchungen ist das Ergebnis in wenigen Worten gesagt. Bis auf eine Patientin, die den ödematös-albuminurischen Verlaufstyp einer chronischen Nephritis zeigte, ergab sich bei keinem der übrigen Fälle unter der Zellulartherapie eine Besserung des Krankheitsbildes bzw. eine Änderung der pathologischen Befunde. Wenn eine Blutdrucksteigerung vorhanden war, blieb sie unverändert, eine Einschränkung der Konzentrationsleistung der Nieren besserte sich nicht. Bei Niereninsuffizienz fand sich kein Absinken der harnpflichtigen Substanzen im Serum. Eine Störung des Elektrolythaushaltes blieb unbeeinflußt, ebenso die Harnstoffausscheidung im Harn. Das bei den nephrotischen Verlaufsformen erheblich pathologische Bluteiweißbild zeigte keine Änderung.

Nur in dem einen bereits erwähnten Fall von Pseudonephrose kam es am 12. Tag nach der Injektion von je 3 Ampullen Niere, Placenta und Schilddrüse zu einer deutlichen Diuresesteigerung mit Gewichtsabnahme und Rückgang der Albuminurie, was aber nicht lange anhielt. Die Besserung des klinischen Bildes dauerte etwa $2^1/_2$ Wochen an, dann war der frühere Zustand wieder erreicht (Abb. 1).

Eine Wiederholung der Therapie mit Schilddrüse allein zeigte keine Wirkung.

Als Diskussionsvortrag auf der Deutschen Therapiewoche 1954 in Karlsruhe am 3. Kongreßtag unter dem Präsidium von Herrn Prof. Dr. Uhlenbruck, Köln, gehalten.

* Der Firma Rheinchemie danken wir für die Überlassung der Versuchsmengen von Trockenzellen („Siccazell“).

** Unter Mitarbeit der Herren Dr. Görlitz und Dr. Schneider.

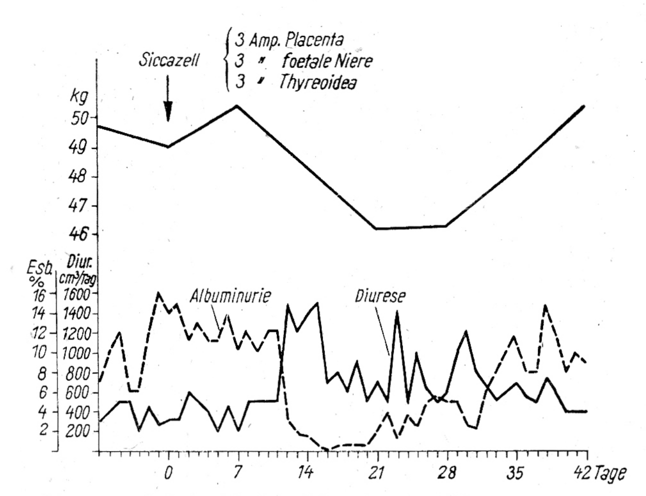


Abb. 1: Einfluß der Trockenzelltherapie (Siccazell) mit fötaler Niere, Placenta und Thyreoidea auf Diurese, Albuminurie und Körpergewicht bei einer chronischen diff. Glomerulonephritis mit nephrotischem Einschlag. Die Wirkung trat am 12. Tag p. inj. ein und hielt etwa 2½ Wochen an. Danach stellte sich der Zustand a. inj. wieder ein.

Die Diuresesteigerung bei unserer Patientin mit chronischer Nephritis vom ödematös-albuminurischen Verlaufstyp kommt sehr wahrscheinlich nicht durch eine „organotrope" Wirkung der Zellulartherapie auf die Nieren zustande. Sie stellt anscheinend eine unspezifische Antwort des Organismus dar, da ein Diureseanstieg nach übereinstimmenden Beobachtungen verschiedener Untersucher häufig zwischen dem 10. und 14. Tag nach der Injektion von Frisch- oder Trockenzellen ganz verschiedener Organprovenienz beobachtet wird. Sie kann auch auftreten, wenn keine Nierenerkrankung besteht. Es handelt sich danach wahrscheinlich auch bei der Diuresesteigerung der Nierenkranken mit einem nephrotischen Krankheitsbild unter der Zellulartherapie keineswegs um die Folge einer spezifisch gegen die Nierenkrankheit gerichteten Wirkung.

Wir wissen, daß bei jeder der seltenen echten Nephrosen und bei chronischer Nephritis mit stark nephrotischem Einschlag eine zeitweilige oder auch endgültige Wendung zur Besserung auftreten kann, wenn es durch irgendeine Maßnahme gelingt, eine Diurese herbeizuführen. Das kann z. B. durch eine Fokussanierung sein, das kann weiter durch eine interkurrente Pneumonie oder eine Masern- oder Erysipelinfektion bewirkt werden, es kann auch durch die medikamentöse Behandlung mit Liquor kalii acetici, ACTH, Cortison oder Thyreoidin dazu kommen, und das kann möglicherweise auch einmal durch eine Zellulartherapie herbeigeführt werden. Die Zellulartherapie habe ich bei meiner Aufzählung zuletzt genannt, und wir möchten sie, abgesehen von einer nicht diskutablen provozierten Masern- oder Erysipelinfektion, auch an das Ende unserer therapeutischen Maßnahmen bei der Nephrose und den nephrotischen Formen der Glomerulonephritis stellen. Versager scheinen dabei genau so häufig wie bei den anderen weniger differenten Behandlungsmethoden der genannten nephrotischen Krankheitsbilder zu sein.

Auf Grund der in vielen Jahren bei der Behandlung der Nierenkrankheiten an unserer Klinik gesammelten Erfahrungen ziehen wir die konsequente Anwendung von Liquor kalii acetici, ACTH, Cortison und Thyreoidin zusammen mit der diätetischen Therapie der Zellulartherapie vor. Überhaupt nicht wirksam und daher nicht notwendig scheint uns die Zellulartherapie bei allen nicht ödematösen Nierenerkrankungen zu sein, also vor allem bei den hypertonisch-vasculären Verlaufstypen der chronischen Glomerulonephritis, sowie bei Fällen mit nur geringen Krankheitssymptomen seitens der Nieren und bei Patienten mit Niereninsuffizienz bzw. Urämie.

Zum Schluß möchte ich noch eine vor einigen Wochen von uns beobachtete Komplikation der Trokkenzelltherapie mitteilen, die sogar die Möglichkeit erkennen läßt, durch die Zellulartherapie eine Nierenerkrankung, nämlich eine Glomerulonephritis, hervorzurufen.* Es handelte sich bei unserer Beobachtung um einen 60jährigen Mann, der im Juli außerhalb unserer Klinik wegen einer Adipositas Trockenzellen gespritzt bekam, und zwar Hypothalamus, Niere und Placenta vom *Kalb*. Sonst wurde keine Therapie vorgenommen, insbesondere nahm der Patient keine Medikamente. Genau 14 Tage nach der Injektion kam es bei dem Patienten zu dem voll ausgeprägten Bild einer Purpura rheumatica (Morbus Schönlein-Henoch, Abb. 2).



Abb. 2: Purpura rheumatica (Morbus Schönlein-Henoch) mit Hautblutungen, rheumatoiden Gelenkschmerzen, Hämaturie, Darmblutungen und Fieber bei einem wegen einer Adipositas mit Trockenzellen behandelten Patienten 14 Tage post injectionem.

In unserem Falle bestanden neben den Hauterscheinungen eine makroskopische Hämaturie, Darmblutungen, rheumatoide Gelenkerscheinungen, Blutdrucksteigerung und hohes Fieber. Bei der Purpura rheumatica handelt es sich um eine allergisch-hyperergische Erkrankung des gesamten Gefäßsystems, vorwiegend aber im Kapillarbereich. Wir haben selbst mehrere Fälle von Purpura rheumatica mitgeteilt, bei welchen an dem Krankheitsgeschehen auch die Glomeruluskapillaren beteiligt waren in Form einer diffusen Glomerulonephritis, die nicht ausheilte, sondern zu einer chronischen Nephritis wurde. Das war bei unserem Patienten nicht der Fall, obwohl wir uns dessen am Anfang bei der tagelang anhaltenden Hämaturie und einer leichten Blutdrucksteigerung nicht ganz sicher waren.

Wir glauben in dem vorgetragenen Falle die Zellinjektion von Kalbsorganen als wesentliche Krankheitsursache ansehen zu müssen, denn Art der Erkrankung, nämlich allergisch-hyperergische Gefäßreaktionen, und ihr Auftreten 14 Tage nach der Injektion von körperfremdem Eiweiß lassen keine andere Erklärung zu. Bei

* Heintz, R.: Peliosis rheumatica (M. Schönlein-Henoch) und diffuse Glomerulonephritis als allergisches Syndrom. Ärztl. Wschr. 1952, S. 352.

der Serumkrankheit z. B. sind ähnliche Krankheitsbilder bekannt.

Erwähnen möchte ich noch, daß unser Patient einige Stunden vor Ausbruch der Purpura eine größere Portion von Kalbsbries zu sich nahm. Ob diese Mahlzeit als Antigenzufuhr zu werten ist, kann man wohl nicht sicher entscheiden. Immerhin ist diese Möglichkeit in Betracht zu ziehen.

Anschrift des Verfassers:
Frankfurt/M., I. Med. Univ.-Klinik

Diskussion zum Thema Zellulartherapie

Diskussionsbemerkung von Dr. med. Sprado, Frankfurt a. M.

Nachdem Sie nun über Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Zellulartherapie sowie über klinische Untersuchungsreihen aus dem Munde namhafter Wissenschaftler und Kliniker erste Ergebnisse gehört haben, die zum Teil den Nachweis von spezifischer Wirkung der eingespritzten Zellsubstanzen beweisen, möchte ich vom Standpunkt des Praktikers, der sich seit über 3 Jahren mit der Niehans-Therapie befaßt hat, einige Bemerkungen über meine Erfahrungen machen.

Wir übersehen in unserem Frankfurter Arbeitskreis, der sich etwa auf 10 Ärzte erstreckt, fast 2000 Fälle, die ein- oder mehrmals nach Niehans behandelt wurden. Zu einer groben Überblicksstatistik lassen sich etwa 75 % der Patienten auswerten, da ein Viertel einer Nachuntersuchung nicht zugänglich ist. Unsere Erfolgsstatistik ist selbstverständlich durch das Hinzukommen oft verlorener Fälle und der Unmöglichkeit, in einer Allgemeinpraxis exakte klinische Vor- und Nachuntersuchungen durchzuführen, in ihrem Wert eingeschränkt. Wir finden, ähnlich wie Rietschel, etwa 60 % gute Heilerfolge, 20 % mittlere und etwa 20 % Versager.

Aus den Ausführungen, vor allem von Lettré, muß auf eine sehr schnelle Verwendung des bei der Frischzellentherapie benutzten Materials Wert gelegt werden (Abbau der Triadenylphosphorsäure zur Monoadenylphosphorsäure nach 20 Minuten), und es ist wahrscheinlich, daß außerdem die Erfolge bei der Zufuhr mehrerer Organe, also einer Kombinationstherapie, größer sind. Die experimentell nachgewiesenen Beobachtungen entsprechen der von Niehans empirisch entwickelten Methode. Allerdings ist es bei der Prüfung des Wirkungsmechanismus erforderlich, in klinischen Versuchsreihen den Effekt einzelner Organe zu studieren, so z. B. die Wirkung von Nierengeweben bei der erkrankten Niere und die von Leber bei Leberschaden.

Die Arbeit an den Schlachthöfen, an die die FZTh ja fast immer gebunden ist, erfordert außer den organisatorischen Talenten eine exakte prophylaktische Untersuchung des Tiermaterials zur Verhinderung von Zoonosen-Übertragung, sowie absolut steriles Arbeiten wie im Operationssaal. Unter diesen Bedingungen konnten bei etwa 10—12 000 Injektionen, die bei uns intramuskulär mit Frischzellmaterial im Laufe der letzten Jahre durchgeführt wurden, größere Komplikationen verhindert werden. Es kam in 0,15 % der verabreichten Spritzen zu Einschmelzungen, in 6—8 %, vor allem bei der Reinjektion, zu Allergisierungen mit einigen manifesten Urticaria-Erkrankungen. Tierische Zoonosen wurden bei den nachuntersuchten Fällen nicht nachgewiesen; Anaphylaxien mit Schockerscheinungen traten überhaupt nicht auf.

Die von Bennhold beschriebenen Komplikationsfälle, wobei es einmal zu einer zentralen Apoplexie bei einem Hypertonus-Patienten kam, bei dem zweiten Fall zur Übertragung eines Maltafiebers, im dritten Fall zum Auftreten einer Encephalomyelitis, können natürlich mit der vorhergegangenen Injektion in Verbindung gebracht werden, jedoch ist der Kausalzusammenhang nicht sicher zu führen. Im ersten Fall wurde mehrfach injiziert und den Injektionslösungen jedesmal Supracillin zugesetzt. Außerdem erhielt der Patient Nebennierenzellen. Wenn man der multiplen Zufuhr von Frischzellen anaphylaktische oder andere Sensibilisierungsmechanismen zur Auslösung der Hirnblutung die Schuld gibt, so muß zumindest in der gleichen Wertigkeit an eine Überempfindlichkeit mit Penicillin und entsprechenden Folgen gedacht werden. Bei dem Fall der Infektion mit Maltafieber ist die Inkubationszeit nach Bennhold herabgesetzt, was mit der parenteralen Zufuhr zusammenhängen könnte. In dem dritten Fall nimmt Bennhold den Zusammenhang mit einer injizierten Hypothalamuskultur an, die möglicherweise zu einer Virusinfektion geführt hätte. Immerhin war der Patient kurz vorher am Leistenbruch operiert worden, hatte eine starke Insolation erlitten und begab sich zur Zeit seiner Erkrankung in ein Gebiet, in dem gerade eine Poliomyelits-Epidemie bestand.

Es führt hier zu weit, die einzelnen Fälle noch ausführlich zu besprechen. Es ist natürlich möglich, wie bei jeder anderen aktiven Therapie — ich erinnere an Bluttransfusion, an die Serumhepatitis, an die Schockzwischenfälle nach Varicocid und andere organische Medikamente, an die Ausführungen von Hansen auf dem Münchner Internistenkongreß, nachdem sogar Antihistaminica-Überempfindlichkeit Reaktionen machen können und nicht zuletzt an die Zwischenfälle bei Narkosen, Operationen oder Röntgentherapie — daß Komplikationen vorkommen können. Die Tatsache, daß gerade in unserem Patientenmaterial ausgefallene und schwere Krankheitsbilder, die vorher therapieresistent waren, noch durch die Niehans-Behandlung gerettet bzw. gebessert werden konnten, berechtigt zu der Anwendung dieser theoretisch noch nicht völlig abgeklärten Therapie.

Die Indikationen, nach denen wir die Methode verwenden, bestehen einmal in der Behandlung degenerativer Erkrankungen, wie Arthropathien, Herz- und Kreislaufstörungen, Hepatopathien, Nierenerkrankungen, periphere Durchblutungsstörungen etc., zweitens in der Behandlung unterfunktionierender innerer Drüsen-

Als Diskussionsvortrag auf der Deutschen Therapiewoche 1954 in Karlsruhe am 3. Kongreßtag unter dem Präsidium von Herrn Prof. Dr. Uhlenbruck, Köln, gehalten.

systeme, wie klimakterische Ausfallserscheinungen, Amenorrhoen, hypophysäre Insuffizienzen, endokrine Magersucht, Addisonismus, sowie die große Reihe der hypotonischen Regulationsstörungen. In der dritten Sammelgruppe findet sich eine größere Anzahl von schweren Hautkrankheiten, Entwicklungsstörungen des Kleinkindes, wie mongoloide Idiotie etc., Prostataerkrankungen und vielleicht zuletzt die Zustände, bei denen eine Revitalisation älterer Menschen wünschenswert erscheint. Im Gegensatz zu Rietschel sahen wir bei Coronarsklerosen mit Myocarddegeneration, wie chronische Nierenerkrankungen, auch mit nephritischem Einschlag, erfreuliche Heilwirkungen und möchten gerade bei den Herzerkrankungen nicht von der Frischzellentherapie abraten. Sicher bringt das Streß-Stadium Gefahren für die Patienten mit sich, so daß der eingetretene Herzinfarkt am 11. Tage nach der Injektion in der Rietschelschen Klinik möglicherweise mit der Niehans-Behandlung zusammenhängt; jedoch sei an dieser Stelle erwähnt, daß bei unserem Material sieben Fälle registriert werden konnten, die wegen ihrer Herzerkrankung zur Injektionsbehandlung vorgesehen waren und ein oder zwei Tage vor dem Termin spontan ad exitum kamen. Man stelle sich nun vor, der Zusammenbruch des Kreislaufs wäre nach der Injektion eingetreten, und man hätte dann mit Sicherheit einen Kausalzusammenhang konstruiert.

Als Gesamtwertung der Therapie nach Überblick über etwa 2000 damit behandelter Patienten kann man die Therapie zur Anwendung empfehlen, jedoch sollte in geeigneten Fällen auf entsprechende Zusatztherapie, wie Strophanthin oder Digitalis, salzfreie Kost, Leberdiät, physikalische Heilmaßnahmen, Fokalsanierung usw. keinesfalls verzichtet werden. Da es sich um eine echte biologische Behandlungsform handelt und die Heilerfolge nicht unmittelbar nach Zufuhr der Zellsuspensionen eintreten, sondern oft erst Monate nach der Anwendung augenscheinlich werden, ist der Heileffekt als eine wahre Regeneration aufzufassen und tritt auch nur dann ein, wenn, wie Parade sagt, noch die Möglichkeit zu einer „Zielscheibenwirkung" besteht. An dieser Stelle sei auch noch an den von Lettré erwähnten „Hallstedt-Effekt" erinnert.

In meiner Eigenschaft als Vorstand der Arbeitsgemeinschaft für Zellulartherapie empfehlen wir den Zellulartherapeuten, sich dieser Arbeitsgemeinschaft anzuschließen, um einmal durch Erfahrungsaustausch von vorneherein Fehlerquellen zu vermeiden und zweitens durch zentrale Auswertung des Materials in absehbarer Zeit in größerem Maße die Indikationen sowie die Grenzen der Therapie zu erarbeiten, damit die Niehans-Behandlung entsprechend ihrer Wertigkeit in das allgemeine therapeutische Handeln des Arztes zum Wohle seiner Schwererkrankten eingebaut werden kann.

Anschrift des Verfassers:
Frankfurt/M.-West, Gräfstr. 78

Diskussionsbemerkung von Dr. sc. nat. Dr. med. P. G. Seeger, Berlin

Was den Wirkungsmechanismus der Zellulartherapie anbetrifft, so ist die von Prof. Dyckerhoff inaugurierte Arbeitshypothese außerordentlich bestechend. Wie jedoch Prof. Dyckerhoff betonte, beschränkt sie sich nur auf ein Teilgebiet des Problems Regeneration, und zwar die Proteïdsynthese. Nun sind die Proteïde zwar die Plattform, auf der sich alle Lebensäußerungen der Zelle, die Fermenttätigkeit usw. und auch die Regeneration abspielen. Jede Lebensäußerung, d. h. auch der Prozeß der Regeneration ist aber nur auf Grund der gebildeten Energie, d. h. in besonderem Maße der Bildung von ATP möglich. Wenn wir bedenken, daß bei der Glykolyse nur 2 Mol ATP, bei der Oxydation jedoch 32 Mol ATP gebildet werden, ergibt sich daraus als wichtigster Faktor auch für die Regeneration: eine möglichst hohe Oxydationsfähigkeit.

Es dürfte als bekannt vorausgesetzt werden können, daß nicht nur durch bakteriologische Infektionen, oder Infektionen mit Viren, sondern auch durch chronische Erkrankungen eine starke Beeinträchtigung der Oxydationsfähigkeit bewirkt wird. Bei allen Krankheiten kommt es nach R. Keller zu einem Sinken des elektrischen Potentials der Gewebezellen. Bezüglich der Krebszelle wurde dies bereits 1937 von mir festgestellt. Aber nicht nur in den Parenchymzellen, sondern auch im Mesenchym kommt es zu einem „Potentialsturz", was besonders eindrucksvoll durch die Arbeiten von Pischinger demonstriert wird. Ein Sinken des elektrischen Potentials muß jedoch als Folge einer Störung der Oxydationsfähigkeit der Parenchym- und Mesenchymzellen angesehen werden, da das bioelektrische Potential nach Kaunitz allein durch die atmenden Prozesse im Protoplasma aufrecht erhalten wird. Erst durch eine normale Oxydation wird also ein normales bioelektrisches Potential gewährleistet.

Wenn es nun nach den Untersuchungen von Kuhn und Knüchel nach der zellulartherapeutischen Behandlung zur Bildung spezifischer Antikörper kommt, als Stätten dieser Antikörperbildung aber auch die Mitochondrien angesehen werden müssen, ergibt sich daraus, daß durch die Verabfolgung von Frisch- oder Trockenzellen eine spezifische Aktivierung der mitochondrialen Tätigkeit bewirkt wird. In Übereinstimmung damit zitiert Filatow zahlreiche Befunde seiner Mitarbeiter, die in erster Linie eine spezifische Aktivierung der infolge von chronischen Schädigungen darniederliegenden oxydativen Funktionen der Mitochondrien hervorheben.

Wenn schon auf der Basis der Proteïde nach Prof. Dyckerhoff, erscheint mir die Aktivierung der oxydativen Funktionen der Mitochondrien als der grundlegendste und wichtigste Faktor der Zellulartherapie. Das erklärt auch das häufige Versagen der FZT beim Krebs, weil hier die Schädigung der Mitochondrien irreversibel ist und ihre oxydative Funktion nicht mehr aktiviert werden kann.

Anschrift des Verfassers:
Finkenkrug b. Berlin

Als Diskussionsvortrag auf der Deutschen Therapiewoche 1954 in Karlsruhe am 3. Kongreßtag unter dem Präsidium von Herrn Prof. Dr. Uhlenbruck, Köln, gehalten.

Vogt: „Diagnostik und Strahlentherapie der Geschwulstkrankheiten". VIII, 382 S., 209 Abb., Lex.-8°, Gln. DM 72.—. Verlag Georg Thieme, Stuttgart, 1955.

Die Röntgenstrahlen finden bei der Geschwulstkrankheit nicht nur diagnostische sondern auch therapeutische Anwendung. Unter Heranziehung der neuesten Ergebnisse der Krebsforschung sind hier die Fragen der diagnostischen Möglichkeiten und des therapeutischen Vorgehens übersichtlich dargestellt. Die berührten Probleme finden nicht nur beim Röntgenologen und Chirurgen sondern bei allen Ärzten reges Interesse, da ja jeder Arzt täglich bei der ständigen Zunahme der Geschwulstkrankheiten vor Fragen gestellt wird, die eine genaue Orientierung notwendig machen, die ihm das Buch rasch und ausführlich vermittelt.

„Der Gesundheitsbrockhaus". 1552 Spalten auf 776 Seiten, 1500 Abbildungen im Text und auf 58 einfarbigen und bunten Kunstdrucktafeln sowie ein mehrteiliges durchsichtiges Modell des menschlichen Körpers in neuartiger Drucktechnik und einen Anhang „Erste Hilfe", Gln. DM 35.—. Verlag F. A. Brockhaus, Wiesbaden, 1954.

Dieses Buch nennt sich im Untertitel „Das Volksbuch vom Menschen und der praktischen Heilkunde", was es auch in Wirklichkeit im schönsten Sinne des Wortes ist. Der Herausgeber hat hier zusammen mit der bewährten Brockhaus-Redaktion unter Mitarbeit namhafter Fachgelehrter ein Werk geschaffen, das in klarer und allgemein verständlicher Art umfassende Antwort gibt auf alle Fragen, die den Menschen in gesunden und kranken Tagen betreffen und ist aufgebaut auf den modernsten Erkenntnissen der Wissenschaft. In einem gesonderten Abschnitt finden sich wichtige Hinweise für die erste Hilfe.

Haferkamp: „Naturheilverfahren II", Einführung und Fortbildung. 232 S. mit Abb., engl. brosch. DM 11.50. Verlag Hippokrates GmbH., Stuttgart, 1954.

Dieser von Haferkamp herausgegebene II. Band der Schriftenreihe über Naturheilverfahren bringt die Vorträge des 5. Kurses für Naturheilverfahren vom September 1953 in Wildbad. Er beinhaltet Angaben über die Kneipp-Behandlung und andere Arten der Naturheilverfahren wie Ernährungsfragen, Massage-Behandlung, Atem-Therapie und homöopathische Behandlung sowie Vorträge über die Akupunktur, die Frischzellenbehandlung, die Frischdrüsen-Therapie, Bogomoletz-Serum, Psychotherapie und Umstimmungstherapie. Die Vorträge wurden von namhaften Kennern der verschiedenen Gebiete gehalten.

Kohl: „Aminosäuren", ihre theoretische und praktische Bedeutung für die klinische Therapie. 214 S., Form. Din A 5, Hln. DM 14.80. Verlag Editio Cantor K. G., Aulendorf i. Württ., 1954.

Die hier vorliegende zusammenfassende Übersicht über die bisherige Erkenntnisse der experimentellen und klinisch-therapeutischen Aminosäurenforschung dürfte für jeden Arzt und Forscher, der sich für dieses Gebiet interessiert, reiche Anregung und Belehrung vermitteln, zudem diese Zusammenfassung erstmalig ist. Die in der Weltliteratur im letzten Jahrzehnt veröffentlichten Arbeiten sind hier in physiologischer und klinisch-therapeutischer Sicht bearbeitet worden.

Haferkamp: „Biologisch-medizinisches Taschenjahrbuch 1955". 626 S., ausführl. Kalendarium in flexiblem Gln. DM 5.—. Verlag Hippokrates GmbH., Stuttgart.

Zum 15. Mal erscheint dieses einst von Prof. Vogel begründete und von Haferkamp neubearbeitete Taschenjahrbuch. Das Buch, das dem Gedanken der Ganzheitsmedizin dient und vorwiegend für den Praktiker am Krankenbett und in der Sprechstunde gedacht ist, hat sich in den Jahren seines Bestehens eine große Zahl von Freunden erworben und verdient auch weiterhin das Interesse eines großen Leserkreises.

Ritter: „Homöopathie als Ergänzungstherapie". 212 S. mit 3 Tab., Gln. DM 15.50. Verlag Hippokrates GmbH., Stuttgart, 1954.

Der Autor unternimmt den Versuch, vom Gesichtspunkt und den Bedürfnissen der Schulmedizin aus die Homöopathie zu sehen. Man sollte ruhig auch die Homöopathie in seinen Heilplan mit einbauen, denn in vielen Fällen sind gute Erfolge zu erzielen, wozu dieses Buch uns die Wege zeigt. Dieses Werk ist besonders lesenswert für solche Kollegen, die sich mit der Homöopathie etwas näher befassen wollen.

Niehans: „Die Zellulartherapie". VIII u. 468 S., 8°, 134 Textabb., 4 farbige Tafeln, kart. DM 37.—, Ln. DM 41.50. Verlag Urban & Schwarzenberg, München, 1954.

Die von Paul Niehans inaugurierte Methode der Behandlung mit Frischzellen ist in den letzten Jahren mehr und mehr in den Mittelpunkt des ärztlichen Interesses gerückt worden. Es ist sehr begrüßenswert, daß besonders in der letzten Zeit von verschiedenen Forschern ohne Voreingenommenheit eine Grundlagenforschung dieser Behandlungsmethode angestrebt wird. Niehans hat unter Heranziehung einer reichhaltigen Kasuistik, wobei auch Fälle von anderen Autoren mitverwandt wurden, seine Erfahrungen mit der Zellulartherapie in diesem Buch niedergelegt und darüber hinaus wurde der Versuch unternommen, die Wirkungsweise zumindest zur Diskussion zu stellen, da eine endgültige Klärung wohl noch nicht möglich ist. Das Buch, das jedem, der sich mit der Zellulartherapie beschäftigt oder beschäftigen möchte, wärmstens zu empfehlen ist, zeigt aber auch, wie notwendig es ist, durch Zusammentragen zahlreicher Erfahrungen die Indikationsstellung nach und nach klarer zu umreißen und herauszustellen.

Catel: „Lehrbuch der Tuberkulose des Kindes und des Jugendlichen". 2., völlig neubearb. Auflage, XXIV, 501 S., 148 z. Teil mehrf. Abb., Lex.-8°, Gln. DM 66.—. Verlag George Thieme, Stuttgart, 1954.

Das Buch von Catel, das in seiner 2. Auflage eine umfassende Darstellung der Tuberkulose im Kindesalter gibt, ist ein zuverlässiger Berater in allen diagnostischen, differentialdiagnostischen und therapeutischen Fragen der kindlichen Tuberkulose. Nicht nur der Kinderarzt sondern auch der praktische Arzt und der Lungenfacharzt wird es mit großem Nutzen in seiner täglichen Praxis gebrauchen können, weswegen dieses vorzüglich ausgestattete Buch weiteste Verbreitung in allen Ärztekreisen verdient. Neben den Erscheinungsformen der kindlichen Tuberkulose findet auch die Phtise der Jugendlichen ausführlich Berücksichtigung neben einer eingehenden Beschreibung der bedeutendsten und modernen diagnostischen Verfahren.

Böhler: „Die Technik der Knochenbruchbehandlung". 2. Band, 1. Teil: 444 S., 941 Abb. DM 70.—. Verlag W. Maudrich, Wien, 1954.

Dieser bereits 1945 völlig vergriffene und schon lange erwartete Band ist nun in Neubearbeitung erschienen. „Die Technik der Knochenbruchbehandlung" von Böhler ist in der gesamten chirurgischen Welt zu einem Begriff geworden. Und wie die früheren Ausgaben dieses Werkes wird auch dieser Band seinen Weg nehmen in die Hand aller der Ärzte, die sich mit der Behandlung von Knochenbrüchen beschäftigen. Klare Gliederung, eindrucksvolle Schilderung und gute Wiedergabe zahlreicher Röntgenbilder lassen auch diesen Teilband des weltbekannten Gesamtwerkes zu einem ausgezeichneten Nachschlagewerk werden, das eine schnelle und gründliche Orientierung ermöglicht.

Malten: „Angina pectoris", neue Wege der Therapie. 121 S., 24 Abb., engl. brosch. DM 7.50, Gln. DM 10.50. Verlag Hippokrates GmbH., Stuttgart, 1954.

Der Autor hat die Auswertung seiner jahrzehntelangen Erfahrung in der Behandlung von Kreislauf- und Stoffwechselkranken in vorliegendem Buch niedergelegt. Diese Erfahrungen haben ihn veranlaßt, eine Behandlungsmethode zu entwickeln, bei der unter möglichster Einschränkung der Medikamente vorwiegend diätetischen Maßnahmen, der Übungstherapie und physikalischen Behandlungsmethoden ein breiter Raum gegeben wird. Auch die Ganzheitsbetrachtung hat eine eingehende Würdigung erfahren. Die Methoden des Autors haben sich bei einer sehr großen Anzahl seiner Patienten bestens bewährt und gute Erfolge gezeigt. Das Buch gibt manche nützliche Anregung und zeigt Wege neben der medikamentösen Therapie, die bei deren Versagen doch noch zum Erfolg führen können.

GRUNDLAGEN DER THERAPIE

Aus dem Osawa-Institut für experimentelle Therapie, Tokio/Japan

Die klinische Anwendung der Organhydrolysate

Von Prof. Dr. Masaru OSAWA

Durch vieljährige sorgfältige Studien konnten wir jeweils einen organspezifischen Wirkstoff im Hydrolysat der verschiedenen Organe feststellen. Bis heute sind solche Wirkstoffe in den Hydrolysaten der folgenden Organe erhalten worden:

1. Magenschleimhaut, 2. Pankreas, 3. Niere, 4. Lunge. Außerdem werden vorläufige Beobachtungen über ein Hydrolysat aus Hirnsubstanz mitgeteilt. Im allgemeinen haben die Hydrolysate eine strenge Organ-Spezifität, aber keine Spezifität gegen die Tierarten. Sie haben insbesondere keine antigene Wirkung. Die chemischen Untersuchungen zeigen keine Sulfosalicyl-Säure-Reaktion, dagegen sind die Ninhydrin- und Biuret-Reaktion positiv. Papierchromatographisch wurden verschiedene Aminosäuren nachgewiesen.

Auf Grund dieser chemischen Eigenschaften sind die Hydrolysate sowohl peroral als auch parenteral anwendbar. Vom klinischen Standpunkt aus ist die perorale Darreichung besonders vorteilhaft und angenehm. Die Einzelheiten unserer Untersuchungsergebnisse seien kurz folgendermaßen geschildert:

1. Das Hydrolysat der Magenschleimhaut, Gastamin

Als Ausgangsmaterial wurde die Magenschleimhaut von Schweinen verwendet. Für die Wirksamkeit des Hydrolysats sind die Bedingungen der Hydrolyse ausschlaggebend. Ueda und Kaburaki in meinem Institut haben die Hydrolyse mit verdünnter Schwefelsäure durchgeführt, wobei auf eine anschließende Neutralisierung und sorgfältige Enteiweißung besonderer Wert gelegt wurde. Dieses Hydrolysat ist „Gastamin" genannt worden. Wie in Abb. 1 ersichtlich, wurden 11 Aminosäuren durch die Papierchromatographie nachgewiesen. Aus Tabelle 1 geht hervor, daß die Millon-, Ninhydrin- und Biuret-Reaktion positiv, die Sulfosalicylsäure-Reaktion negativ ist. Hieraus folgt, daß das Gastamin ein Eiweißabkömmling ist. Worauf die magenspezifische Wirkung des Gastamins zurückzuführen ist, kann heute noch nicht eindeutig gesagt werden; Peptide scheinen dabei eine wichtige Rolle zu spielen.

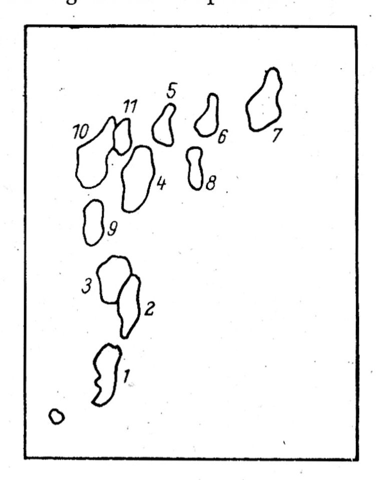


Abb. 1: Papierchromatogramm. 1. Asparaginsäure, 2. Glutaminsäure, 3. Glycin, 4. Alanin, 5. α-Aminobuttersäure, 6. Valin, 7. Leucin, 8. Tyrosin, 9. Lysin, 10. Histidin oder Arginin, 11. Hydroxyprolin.

Tabelle 1: Farbenreaktion

Millon	+
Sakaguchi	+
Ninhydrin	+
Biuret	+
Xanthoprotein	—
Molisch	—
Fehling	—
Sulfosalicylsäure	—
Trichloressigsäure	—
Alkohol	+
Pauly	gelblich

Tabelle 2: Okkultes Blut nach der Operation (Kaninchen)

	Nr.	Tage nach der Operation															
		1 Woche				2 Wochen				3 Wochen				4 Wochen			
		2	4	6	7	8	10	12	14	16	18	20	21	22	24	26	26
Gastamin	1	++	+++	+++	+++	+++	++	++	+	+	++	+	+	+	±	—	
	2	+	+++	+++	+++	+++	++	+	+	+	+	±	—				
	3	++	++	+++	+++	+++	++	+++	+	+	+	±	—				
	4	+++	+++	+++	+++	+++	+	+	+	—							
	5	++	+++	+++	+++	++	++	+	+	+	+	±	—				
Kontrolle	1	++	++	+++	+++	++	++	+++	++	+	—	±	±	—	—	—	—
	2	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	++	+++	++	++	+	±
	3	+++	+++	+++	+++	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	4	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	++	++	++	+	±	±	++	++
	5	++	+++	++	+++	+++	++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+

Als Vortrag auf der Deutschen Therapiewoche 1954 in Karlsruhe am 2. Kongreßtag unter dem Präsidium von Herrn Prof. Dr. Uhlenbruck, Köln, gehalten.

Tabelle 3: Heileffekt bei Magen- und Duodenalgeschwüren (Universität Nagoya)

Nr.	Name	Geschlecht	Alter	Diagnose	Hydrolysat (ccm)		Tage	Magensaft				Subjektive Symptome		Urteil
					Tagesmenge	Totalmenge		Vor. d. Injekt.	2 W. nach	am Ende	Vermehrung od. Vermind. d. Acidität	Vor der Injektion	nach d. Injektion	
1	K. K.	M	37	Magengeschwür	2,0	84	42	normal	normal		keine	Bauchschmerz, Nausea	relatives Verschwind.	Besser.
2	H. K.	F	52	w. o.	w. o.	98	49	Hyper	w. o.	normal	Verminder.	Bauchschmerz, Saures Aufstoßen	w. o.	w. o.
3	S. H.	M	27	w. o.	w. o.	50	25	Hypo	w. o.		Vermehrung	Bauchschmerz, Völlegefühl	w. o.	w. o.
4	K. H.	F	42	w. o.	w. o.	120	60	w. o.	Hypo	normal	w. o.	w. o.	Verschwind.	Heilung
5	C. S.	M	29	w. o.	w. o.	10	5	Hyper				Bauchmerz, Sodbrennen	o. B.	o. B.
6	H. F.	M	58	w. o.	w. o.	12	6	w. o.				Bauchschmerz, Sodbrennen, Verstopfung	unklar	o. B.
7	K. S.	M	39	w. o.	w. o.	70	35	w. o.	Hyper		keine	Bauchschmerz, Sodbrennen, saures Aufstoßen	Verschwind.	Heilung
8	S. H.	M	29	w. o.	w. o.	150	75	w. o.	w. o.	Hyper	Verminder.	Bauchschmerz, Haematemesis	w. o.	w. o.
9	T. K.	M	28	w. o.	w. o.	90	45	normal		normal	keine	Bauchschmerz, Völlegefühl	w. o.	w. o.
10	M. O.	M	30	chronische Gastritis	w. o.	50	25	Hypo	Hypo	w. o.	keine	Bauchschmerz, Appetitlosigkeit	w. o.	w. o.
11	Y. K.	F	29	w. o.	w. o.	40	20	Hyper				Bauchschmerz, Nausea	unklar	o. B.
12	S. O.	M	28	w. o.	w. o.	90	45	Hypo	normal	normal	Vermehrung	Bauchschmerz, Völlegefühl	relatives Verschwind.	Besser.
13	M. Y.	M	27	w. o.	w. o.	240	120	normal	Hyper	normal	keine	Bauchschmerz, saures Aufstoßen	Verschwind.	Heilung
14	T. N.	M	52	Duodenalgeschwür	w. o.	80	40	Hyper	w. o.	Hyper	keine	Bauchschmerz, Verstopfung	w. o.	w. o.
15	H. F.	F	60	w. o.	w. o.	180	90	w. o.	w. o.		keine	Bauchschmerz, Sodbrennen, saures Aufstoßen	w. o.	w. o.

Die organspezifische Gastaminwirkung ist jedoch durch tierexperimentelle Untersuchungen bewiesen worden. Sehr eklatant ist die Heilwirkung beim experimentellen Magengeschwür an Kaninchen. Beim Kaninchen kann ein typisches Magengeschwür durch die Injektion einer 0,5%igen Lycopodium-Emulsion in einen kleinen Ast der Arteria gastrica sinistra erzeugt werden. Durch fortlaufende intravenöse Gastamin-Injektionen (täglich 1mal) kann die Heilung der Geschwüre eindeutig beschleunigt werden. Die okkulten Blutungen in Faeces klangen unter der Gastamin-Behandlung wesentlich rascher ab als bei Kontrolltieren. Nach dem Aufhören der Blutung haben makroskopische wie mikroskopische Untersuchungen die völlige Heilung der Geschwüre bestätigt. Dabei konnten deutliche Epithelwucherungen, vom Geschwürsrand ausgehend, beobachtet werden (Tab. 2).

Umfangreiche klinische Nachprüfungen, welche in Japan bereits durchgeführt worden sind, haben unsere tierexperimentellen Ergebnisse bestätigt. Die Heilwirkungen auf Magen- und Duodenalgeschwüre sind in vielen Abhandlungen aus verschiedenen medizinischen Kliniken der japanischen Universitäten veröffentlicht worden (Tab. 3 und 4). Auch auf die Sekretionsanomalien des Magens hat das Gastamin eine gute Wirkung. Dabei beobachtet man die merkwürdige normalisierende Wirkung des Gastamins, nämlich die Steigerung des Säurewertes auf das normale Niveau bei Achylie und Hypacidität und die Senkung der erhöhten Säurewerte bei Hyperacidität. Neben dieser direkten Wirkung auf die Magenschleimhaut besitzt das Gastamin auch eine erythropoetische Wirkung, die wohl auf Anregung des „intrinsic factor“ zurückzuführen ist (Tab. 5, 6). Ferner ist die appetitanregende Wirkung bemerkenswert, welche vor allem bei fieberhaften Erkrankungen, insbesondere bei Tuberkulose, deutlich in Erscheinung trat. Man kann deshalb die Gastamin-Behandlung als eine neue spezifische Organ-Therapie ansehen.

Tabelle 4: Heilung der subjektiven Symptome (Universität Toboku, Sendai)

	Heileffekt (%)			
	Gastamin	Antacida	Aminosäurepräparat	Blockierungsmittel
Epigastralgie . . .	100,0	24,4	50,0	78,9
Unwohlgefühl . .	85,7	16,1	83,3	53,8
Völlegefühl . . .	83,3	14,8	80,0	66,7
Nausea	66,7	14,8	50,0	70,0
Appetitlosigkeit . .	100,0	26,0	100,0	100,0
Sodbrennen . . .	100,0	35,0	100,0	40,0
Erbrechen	0	68,6	0	80,0
Saures Aufstoßen .	100,0	58,3	100,0	50,0

Tabelle 5: Retikulocytenzahl (Kaninchen)

Zeit (Std.)	Retikulocyten (%)
Vor dem Versuch	3,5
1	3,0
2	3,8
4	4,6
6	5,0
8	3,0

Tabelle 6: Erythrocytenzahl nach der Operation (Kaninchen)

	Wochen nach Operation	Erythrocyten (10^4)	Haemoglobin (%)
Gastamin	Vor der Op.	431	75
	1	456	72
	2	477	74
	3	480	73
	4	514	75
Kontrolle	Vor der Op.	560	81
	1	512	75
	2	530	75
	3	535	73
	4	538	74

2. Das Pankreashydrolysat, Pankreamin

Die Erforschung des Pankreashydrolysats scheint mir besonders interessant zu sein, weil das Pankreas sowohl eine äußere als auch eine innere Sekretion hat. Für die weitere Forschungsarbeit ergeben sich hieraus wichtige Hinweise, falls die innersekretorische Tätigkeit dieses Organs durch sein Hydrolysat angeregt werden kann. Die Herstellung des Pankreashydrolysats erfolgt im wesentlichen unter den gleichen Bedingungen wie diejenige des Hydrolysats aus Magenschleimhaut. Die Wirkungen des Pankreashydrolysats, genannt Pankreamin, wurden folgendermaßen geprüft:

a) Einflüsse auf die Inselfunktion: Durch intravenöse Pankreamin-Injektion wird eine deutliche Herabsetzung des Blutzuckergehaltes am intakten Kaninchen hervorgerufen (Tab. 7a). Die Erscheinung kann auch bei der oralen Darreichung zustandekommen. Zwischen den beiden Darreichungsformen gibt es nur einen zeitlichen Unterschied.

Tabelle 7: Blutzucker (Kaninchen)
a) normales Kaninchen

Zeit (Std.)	Blutzucker (mg %)
Vor dem Versuch	131
1	107
3	104
6	107
9	121
24	118

b) mit Phenobarbital betäubtes Kaninchen

Zeit (Std.)	Blutzucker (mg %)
Vor dem Versuch	90
1	90
3	94
6	92
9	95

c) Alloxan-Diabetes-Kaninchen

Zeit (Std.)	Blutzucker (mg %)
Vor dem Versuch	282
1	302
3	256
6	221
9	223

An Kaninchen, die mit Alloxan vergiftet wurden, trat diese Senkung des Blutzuckerspiegels erst nach einer anfänglichen Blutzuckervermehrung auf. Bei direkter Anwendung von Insulin wurde eine derartige Beobachtung niemals gemacht. Die anfängliche hyperglykämische Wirkung des Pankreamins ist wahrscheinlich auf die gleichzeitige Anregung der α-Zellgruppe der Langerhanschen Inseln zurückzuführen (Tab. 7 c). Wie aus Tabelle 7 b ersichtlich, ist keine Hydrolysatwirkung am Blutzuckerspiegel beim mit Phenobarbital betäubten Tier erkennbar. Dieser Befund spricht dafür, daß eine Mitwirkung des Zentralnervensystems für die Hydrolysatwirkung erforderlich ist.

b) Einflüsse auf die äußere Sekretion: Auch auf die äußere Sekretion des Pankreas übt Pankreamin in gleicher Weise eine verstärkende Wirkung aus. Beim Hund mit Pankreasfistel kommt eine deutliche Zunahme der Sekretion des Pankreassaftes nach intravenöser Zufuhr von Pankreamin zum Ausdruck (Tab. 8). Das Pankreamin zeigt außerdem einen interessanten Einfluß auf die Blutgerinnungszeit in vitro, die erheblich verlängert wird. Eine Erklärung für die Verzögerung der Blutgerinnung nach Pankreamin-Gaben kann noch nicht gegeben werden (Tab. 9).

Tabelle 8: Sekretion des Pankreassaftes (Hund)

Zeit (Std.)	Zahl des Tropfens
Vor dem Versuch	11
½	13
1	13
1½	15
2	21
2½	17
3	12

Tabelle 9: Gerinnungszeit des Blutes (Kaninchen)

Zeit (Std.)	Gerinnungszeit (min.)
Vor dem Versuch	1—8
1	3—10,5
3	3—10,5
6	1,5—9
9	1—7,5

c) Einflüsse auf die Kallikreinbildung: Wie von Frey, Kraut und Werle nachgewiesen worden ist, ist das Kallikrein ein besonderes Kreislaufhormon des Pankreas, das die arterielle Durchblutung steigert. Seine klinische Bedeutung ist in letzter Zeit zunehmend größer geworden. Unsere Untersuchungen über die Wirkung des Pankreamins auf die Kallikrein-Produktion sind noch nicht abgeschlossen. Die bisherigen klinischen Untersuchungen über Pankreamin, die hauptsächlich in der Medizinischen Klinik des National Krankenhauses in Chiba, sowie im Reichssanatorium Yokohama angestellt worden sind, scheinen in völliger Übereinstimmung mit den tierexperimentellen Ergebnissen zu stehen.

Prof. Miwa, der Vorstand der Medizinischen Klinik in Chiba, hat mitgeteilt, daß in vielen Fällen von Diabetes mellitus eine deutliche Besserung der Symptome erzielt wurde. Dabei ist Verminderung des Blut- und Harnzuckers (unter Umständen totaler Schwund der Glykosurie) beobachtet worden. Auch andere Krankheitssymptome beim Diabetes können mit Pankreamin gut bekämpft werden (Polyurie, Heißhunger, Ermüdungsgefühl usw.). Die therapeutisch erforderliche Menge variiert bei den verschiedenen Kranken. Auch bei hoher Dosierung sind Nebenwirkungen nicht erkennbar. Nach vorläufigen Erfahrungen werden Erkrankungen mit gestörter arterieller Durchblutung, die als Indikationsgebiet des Kallikreins gelten, durch Pankreamin günstig beeinflußt. Bei Hypotonie sowie Angina pectoris kann Pankreamin mit guter Aussicht auf Erfolg ange-

Tabelle 10: Akute Pankreatitis

Name	Alter	Tagesmenge (g)	Dauer (Tage)	Effekt			
				Appetit	Serumdiastase	Harndiastase	Symptome
M. K.	49	0,9	13	angeregt	herabgesetzt	herabgesetzt	Entfieberung in 3 Tagen Besserung der subjektiven Symptome
T. M.	41	0,9	17	angeregt	herabgesetzt	herabgesetzt	Entfieberung in 11 Tagen

Tabelle 11: Experimentelle Nephritis (Kaninchen)

Renoxin

Tage	Harn					Oedem	Rest-N (mg/dl)	Serumeiweiß		
	Menge (ccm)	sp. Gew.	Eiweißreaktion	Eiweißmenge (‰)	Sediment			Albumin (%)	A/G	α-Globulin (%)
	210	1014	(—)	(—)	(—)	(—)	32,13	67,0	2,03	6,67
0,7 ccm/kg subkutane Injektion einer 0,5%igen Sublimatlösung										
3	210	1016	(++)	1,2	R (+++) Z (±) W (++) E (+)	(+)	72,59	60,40	1,53	20,93
5	120	1016	(+)	0,1	R (+) Z (±) W (+) E (±)	(++)	44,03	55,17	1,23	28,83
7	220	1016	(±)	0,5	R (+) Z (+) W (+) E (—)	(++)				
9	130	1016	(±)	0,2	R (++) Z (+) W (+) E (—)	(++)	43,14			
13	150	1012	(—)	(—)	R (±) Z (—) W (—) E (—)	(+)	23,50	57,50	1,35	25,33
16	220	1016	(—)	(—)	(—)	(—)				
20	330	1011					32,73	55,58	1,25	20,42
23	250	1010					39,17			
26	300	1012					38,97	53,33	1,99	23,67
30	280	1012								
35	350	1011					36,89	53,67	1,16	19,00

Kontrolle

Tage	Menge (ccm)	sp. Gew.	Eiweißreaktion	Eiweißmenge (‰)	Sediment	Oedem	Rest-N (mg/dl)	Albumin (%)	A/G	α-Globulin (%)
	140	1013	(—)	(—)	(—)	(—)	35,70	67,33	2,07	2,67
0,7 ccm/kg subkutane Injektion einer 0,5%igen Sublimatlösung										
3	380	1008	(+)	1,0	R (++) Z (±) W (+) E (+)	(++)	56,53	69,69	2,30	2,98
5	160	1010	(+)	0,4	R (++) Z (±) W (++) E (+)	(++)	64,86			
7	200	1011	(±)	0,1	R (—) Z (+) W (±) E (—)	(++)	58,61	68,75	2,20	6,58
9	150	1010	(++)	1,5	R (++) Z (±) W (+) E (+)	(++)	86,87			
13	120	1014	(+)	0,3	R (+) Z (±) W (++) E (±)	(++)	47,00	55,17	1,23	11,66
16	150	1016	(+)	0,5	R (+++) Z (±) W (+++) E (+)	(++)		71,70		
20	250	1018	(+)	0,2	R (++) Z (±) W (±) E (—)	(+)				
23	160	1012	(±)	0,1	R (±) Z (—) W (+) E (+)	(+)	45,53	53,58	1,15	19,75
26	300	1011	(+)	0,4	R (+) Z (—) W (+) E (+)	(+)	43,14	55,75	1,26	18,08
30	250	1014	(±)	0,1	R (++) Z (—) W (+) E (—)	(+)	39,27			
35	140	1021	(±)	0,3	R (++) Z (—) W (+) E (—)	(+)	47,90			

R = Rote Blutkörperchen, W = Weiße Blutkörperchen, Z = Zylinder, E = Epithelien

wandt werden. Zu einer endgültigen Beurteilung der Kreislaufwirkung des Pankreamins sind allerdings noch weitere klinische und experimentelle Untersuchungen notwendig.

Der Einfluß des Pankreamins auf die Verdauungstätigkeit ist von Prof. Miwa und Dr. Nagahama im Yokohama Reichssanatorium untersucht worden. Bemerkenswert ist eine deutliche Appetitsteigerung der

Kranken. Diese Wirkung kann beträchtlich verstärkt werden, wenn gleichzeitig Pankreamin und Gastamin verabfolgt werden. Bemerkenswert sind Beobachtungen von Prof. M i w a über Heilwirkungen des Pankreamins auf das Pankreasgewebe. Tabelle 10 zeigt die Beobachtungen bei 3 Kranken mit akuter Pankreatitis. Nach unseren umfangreichen Beobachtungen möchten wir eine spezifische Wirkung des Pankreamins auf das Pankreas annehmen.

3. Das Nierenhydrolysat, Renoxin

Der Nierenbrei von Schweinen wird unter ähnlichen Bedingungen wie bei der Herstellung des Gastamins und Pankreamins hydrolysiert. Wie in der Tabelle 11 gezeigt wird, hat das Renoxin eine bedeutende bessernde und heilende Wirkung auf die Sublimatnephritis des Kaninchens. Nicht nur bei pharmakologischen Experimenten, sondern auch bei klinischen Beobachtungen an der menschlichen Nephrose, sowie Nephritis kann diese Heilwirkung des Renoxins nachgewiesen werden. Auch der renale Hochdruck wird gebessert. — Die Untersuchungen über Renoxin werden in meinem Laboratorium sowie bei Prof. M i w a fortgesetzt.

Tabelle 12: Nephrose und Hypertonie

Name	Alter	Geschlecht	Diagnose	Tage	Harneiweiß (‰)	Blutdruck (mm Hg)
K. I.	22	F	Nephrose	0	12,5	157
				7	10,0	172
				14	7,5	150
				18	5,0	146
I. S.	67	M	Hypertonie	0	2,5	205
				4	2,3	166
				8	2,0	180
				12	2,0	190
				16	2,0	190
				20	1,5	183

4. Das Lungenhydrolysat, Respiramin

Bereits früher hat Dr. I t o h, mein Schüler im Pharmakologischen Institut der ehemaligen japanischen Universität in Seoul, in der Durchströmungsflüssigkeit von Kaninchenlungen einen Stoff nachgewiesen, der in vivo und in vitro eine deutliche beschleunigende Wirkung auf die Blutgerinnung hat. Das Lungenhydrolysat Respiramin, welches aus dem Lungengewebe des Schweines gewonnen wird, aktiviert die Blutgerinnung, wie man aus Tabelle 13 ersieht.

Tabelle 13: Gerinnungszeit des Blutes (Kaninchen)

Zeit (Std.)	Gerinnungszeit (min.)
Vor der Aufgabe	6—13
½	2— 6,5
1	1— 4
2	2— 9
3	6—13
4	6—14

Die beschleunigende Wirkung auf die Blutgerinnung konnte klinisch durch Untersuchungen von N a g a h a m a an vielen Tuberkulose-Kranken mit blutigem Auswurf bestätigt werden. Gleichzeitig wird der Hustenreiz und die Expektoration durch Respiramin eingeschränkt. Die hustenstillende Wirkung des Respiramins übertrifft oft die Wirkung des Codeins. Auch bei anderen Erkrankungen der Atmungswege zeigt Respiramin deutlich eine günstige Wirkung. Ebenso gegen das experimentelle Histamin-Asthma des Meerschweinchens übt es eine ausgezeichnete Schutzwirkung aus (Tab. 15).

Tabelle 15: Schocksymptome

Grad	Symptome
0	keine
1	Unruhe
2	Atembeschleunigung
3	Asthma, Schlucken, Defäkation
4	Krampf, Dyspnoe, Lähmung
5	Schocktod

5. Das Hydrolysat des Hirnes, Cephalamin

Cephalamin ist das Hydrolysat der ganzen Hirnsubstanz (einschließlich der Hirnhäute) des Schweines. Es handelt sich hierbei zunächst um vorläufige Untersuchungsergebnisse. Die Krampfwirkung von Pikrotoxin

Tabelle 14: Sputum und Husten

	Sputum						Husten			
	Menge				Beschaffenheit					
	Verminder.	vorläufige Verminder.	ohne Veränder.	Vermehr.	Besser.	ohne Veränder.	Verminder.	vorläufige Verminder.	ohne Veränder.	Vermehr.
nach Thorakoplastik . . .	1	1	1			3	2		1	
nach Chemotherapie . . .	1			2		3	1			2
Bronchialtuberkulose . . .	3	1	1		1	4	3		2	
Hämoptoe	2			1	2	1	2			1
Bronchialasthma	3	1			2	2	3	1		
Keuchhusten	3				3		3			
Influenza	1		1		1	1	1		1	
andere Erkrankungen . . .	1					1			1	

Tabelle 16: Histaminasthma (Meerschweinchen)

		5	4	3	2	1	0	Schock-index
Respiramin	1 ccm/100 g 1 W.		·	·		:	·	1,8
	0,5 ccm/100 g 1 W.		:	·	·		·	2,6
Kontrolle		⋮		:				4,2

und Cardiazol an Mäusen und Kaninchen wird durch Vorbehandlung der Tiere mit Cephalamin gehemmt. Bei Kaninchen konnte eine bedeutende Vermehrung der 17-Ketosteroidausscheidung durch Injektion von Cephalamin bewirkt werden. Außerdem beobachtete man eine auffallende Verlängerung der Brunstzeit bei Ratten. Diese Tatsachen weisen darauf hin, daß zunächst eine Funktionssteigerung des Zwischenhirns und anschließend eine Anregung der Hypophysen-Funktion, dann der Nebennierenrinde und der Keimdrüsen durch Cephalamin hervorgerufen wird. In Übereinstimmung hiermit stehen gewisse klinische Beobachtungen, die für eine heilende Wirkung des Cephalamins bei Dystrophia musculorum und multipler Sklerose sprechen.

Aus vorstehenden Daten kommen wir zu folgenden Schlüssen: In den Organhydrolysaten sind spezifisch wirkende Stoffe tierexperimentell und klinisch eindeutig nachgewiesen worden. Diese Stoffe werden sicher besonders interessante neue Anwendungsgebiete finden.

Anschrift des Verfassers:
Tokio/Japan, Osawa Institut für exp. Therapie
27—4 Daikyocho Shinjuku-ku

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. H. Hoepke):

Zellulartherapeutische Beobachtungen an experimentellen Rattentumoren

Von Prof. Dr. H. HOEPKE und Dr. med. Rosemarie FLUHR

Die Forschungen der letzten Jahre haben ein erfreuliches und außerordentlich wichtiges Ergebnis gehabt: Kliniker, Hämatologen, Anatomen und physiologische Chemiker stimmen darin überein, daß unser lymphatisches Gewebe — die Milz an der Spitze — und das gesamte reticulo-endotheliale System (RES) als Abwehrorgan zu betrachten sind. Das Ergebnis ist umso erfreulicher, als diese Erkenntnis nicht nur von Histologen, sondern ebenso von den Hämatologen nach Untersuchungen von Sternal- und Milz-Punktaten erarbeitet wurde. Es werden von Zellen dieses Systems Antikörper gebildet, wobei die großen Lymphocyten (lymphatische Reticulum-Zellen nach Begemann und Moeschlin) und die Plasmazellen die entscheidende Rolle spielen. Begemann (1953) hat die Feststellung, daß das RES „das Zentralorgan im Abwehrsystem des Organismus" ist, auf zahlreiche Experimente gegründet, bei denen Bakterien-Filtrate, Pferdeserum, Menschenglobulin, Herzlipoid-Extrakte u. a. dem Körper zugeführt wurden. Die Reaktionen im RES waren ähnlich denen, die als Folge von Infektionen beim Menschen beschrieben sind. White und Dougherty (1945) haben zuerst in basophilen Zellen der Milz Antikörper nachgewiesen und Meyer-Arendt (1951) konnte durch histologische, histochemische, mikroskopische und elektrophoretische Untersuchungen diese Zellen gleichfalls als „Bildungsorte spezifischer Antikörper" erkennen. Fagraeus (1948) stellte vor allem in einer sich nach Antigen-Zufuhr entwickelnden Zellreihe, an deren Ende die reife Plasmazelle steht, Antikörper fest. Auf die Bedeutung der Lymphocyten, ihrer Lipasen und Esterasen für die Geschwulstabwehr haben Bergel, Seeger, Da Fano, Murphy und zahlreiche andere Autoren seit Jahrzehnten hingewiesen.

Meine eigenen histologischen Untersuchungen an Ratten seit 1952 haben ergeben, daß bei allen Geschwülsten in der Milz, in Lymphknoten und Thymus, überhaupt im ganzen RES, in größter Menge Lymphocyten aller Größen, besonders große Lymphocyten, Plasmazellen und auch Mastzellen gebildet werden. Ich betone ausdrücklich, daß im Gegensatz zu den Angaben der Literatur diese Tatsache Geltung hat für Impf-Geschwülste (Walker-Tumor und Ascites-Tumor), für Reiz-Geschwülste (Benzpyren-Tumor) und für spontane Tumoren (Mamma-Ca) bei Mäusen. In Einzelheiten bestehen Unterschiede insofern, als in einem Falle mehr Plasmazellen, im anderen mehr große Lymphocyten gebildet werden. Aber grundsätzlich ist der Vorgang der gleiche. In beiden Zellformen ließen sich Vakuolen nachweisen. Die Vernichtung von Tumor-Zellen durch Plasmazellen geht aus meinen Bildern eindeutig hervor (1954). Bei allen Geschwulsttieren, auch denen mit Spontan-Tumoren, bildet sich der Thymus nach kurzer Hypertrophie ganz rasch zurück, und die Milz wird sehr stark aktiviert, d. h. es bilden sich in ihr in immer stärkerem Maße basophile Zellen. Dabei besteht eine ganz deutliche Beziehung zwischen Tumorgröße und Stärke der Milzreaktion. Je größer der Tumor ist, desto stärker ist die Bildung lymphatischer Zellen. Aus der Abbildung 1 ist das Verhalten der beiden Organe beim Walker-Tumor zu ersehen.

Es kann kein Zweifel bestehen: Aus Begemanns Experimenten geht ebenso wie aus meinen Arbeiten hervor, daß das RES ein Abwehrsystem ist. Die Abwehr muß durch Stoffe ausgelöst werden, die aus der Geschwulst stammen. Wir wissen aus den Untersuchungen von Selye (1950, 1952), daß „die Pathogenität vieler örtlich und allgemein angreifender Schädlichkeiten weitgehend von der Funktion des hypophysär-adrenokorticalen Systems abhängt". Der von einer Geschwulst aus-

Als Vortrag auf der Deutschen Therapiewoche 1954 in Karlsruhe am 1. Kongreßtag unter dem Präsidium von Herrn Prof. Dr. Domagk, Wuppertal-Elberfeld, gehalten.

gehende Reiz erreicht zunächst die Hypophyse, die ihrerseits die Nebennierenrinde zur Ausschüttung von Kortikoiden anregt. Diese aber steigern die Reaktionskraft des Bindegewebes, sie ermöglichen die vermehrte Bildung

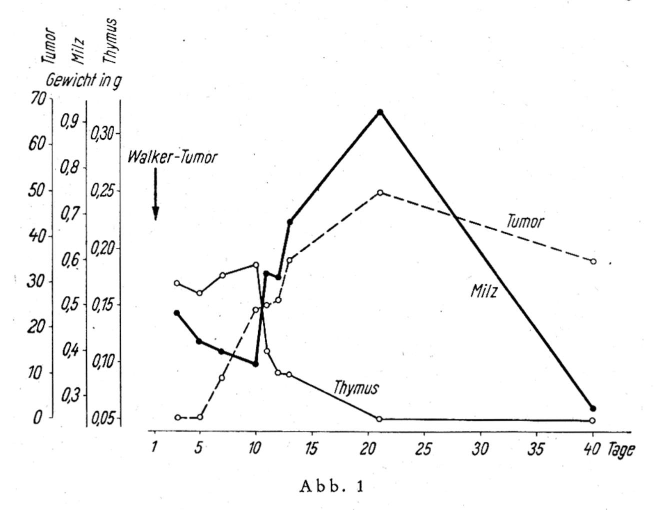


Abb. 1

von Abwehrzellen. Wenn ich auch nicht in allen Punkten mit Selye übereinstimme, so muß ich meine bisherigen Arbeiten doch dahin ergänzen, daß vor die Reaktion des RES die Tätigkeit von Hypophyse und Nebennierenrinde zu setzen ist, denn auch ich sehe an den Nebennieren meiner Ratten deutlich eine gesteigerte Durchblutung, also erhöhte Tätigkeit. Es ist erwiesen, daß vermehrte Ausschüttung von Cortison einen Schwund des Thymus herbeiführen kann. Meine morphologischen Befunde behalten trotzdem ihre volle Gültigkeit. Über Hemmung oder Unterdrückung des Tumor-Wachstums durch Teile des RES ist schon früher des öfteren berichtet worden. Alle diese Einzel-Befunde sind wohl erwähnt, aber kaum jemals beachtet worden. Ich darf auf K. H. Bauer (1949) verweisen und auf meine früheren Arbeiten, in denen sie besprochen sind.

Meine Mitarbeiterin Bersch (1953) hat einen weiteren Beweis für die antiblastische Funktion der Milz erbracht. Sie hat in den Tumoren meiner Ratten die Mitosen gezählt. Von 100 Mitosen im Walker-Tumor waren 92% geschädigt. Ihre Chromosomen waren verklumpt oder ungeordnet, so daß es nicht zu einer normalen Zellteilung kommen konnte. Wurde den Tieren die Milz entfernt, dann waren nur 50% der Mitosen verändert. So stark war die Hemmung des Geschwulst-Wachstums durch die Milz, die ja nur einen Teil des RES bildet.

Mein Schüler König (1954) konnte ebenfalls an meinem Material nachweisen, daß auch die Mastzellen, die in manchen Geschwülsten in ungeheurer Zahl gesehen wurden, die Entstehung von Mitosen unterdrücken. Das entspricht den Ansichten von Holmgren u. Wohlfahrt (1947), Cramer u. Simpson (1944), die in dem Auftreten von Mastzellen einen „Verteidigungsvorgang gegen die Entwicklung von Hautkrebs“ sehen und von Heilbrun u. Wilson (1949).

Ich selbst habe 1953 gezeigt, daß Plasmazellen Tumor-Zellen vernichten, wahrscheinlich durch die von ihnen in Vakuolen gebildeten Antikörper.

Wenn aber die Milz als größtes Organ des RES eine antiblastische Wirkung hat, dann muß es möglich sein, Milz therapeutisch zu verwenden. Freilich kann ein Erfolg nur erwartet werden, wenn man aktivierte Milz verwendet, d. h. Milz, die von Abwehr-Zellen übervoll ist. Zahlreiche Versuche, Geschwülste mit Milz-Extrakten und Milz-Auszügen zu bekämpfen, sind sicher daran gescheitert, daß „normale Milz“ Geschwulst-Wachstum nicht hemmt. Sie muß durch eine Geschwulst und das endokrine System erst in den Abwehr-Zustand versetzt sein. Am wirksamsten schien es uns zu sein, wie Niehans Milz von Geschwulsttieren steril zerkleinert und in Ringer-Lösung aufgeschwemmt, den Tieren einzuspritzen. Die wirksamen Stoffe mußten dann unter allen Umständen in der Aufschwemmung enthalten sein.

Wir haben weiterhin Milz- und Thymus-Trockenzellen nach Niehans verwendet, die uns die Rhein-Chemie Heidelberg freundlichst zur Verfügung gestellt hat. Auch hier handelt es sich größtenteils um gut erhaltene Zellen, was wir in vielen Stichproben mikroskopisch nachweisen konnten. Der von K. F. Bauer geprägte Ausdruck „Gewöhnliches Fleischpulver“, der offenbar den Wert der Methode herabsetzen soll, ist deshalb nicht richtig. Lettré hat auf diesem Therapie-Kongreß mitgeteilt, daß frisch entnommene und sofort gefrorene Zellen alle Eigenschaften lebender Zellen besitzen. Die Trockenzellen der Rhein-Chemie entsprechen diesen Forderungen.

Bei allen diesen Versuchen mußten wir mit sehr vielen Unbekannten rechnen, da systematische Untersuchungen an Tieren bisher nicht gemacht wurden. Wohl liegen sehr viele Beobachtungen an Menschen vor, aber die Zahl der bei verschiedenen Krankheiten gegebenen Spritzen schwankte außerordentlich stark. So beseitigte Niehans mit einer Spritze Frischzellen den Ausfall der Epithelkörperchen für viele Jahre. Dagegen spritzten Watson, Diller und Ludwick (1947) einen wässrigen Auszug aus Kalbsmilz zweimal täglich 12 Wochen lang intravenös.

Wir mußten also erst aus dem Verlauf der Versuche sehen, wieviel Injektionen angebracht waren. Es zeigte sich im Thymus- und Milz-Trockenzellen-Versuch, daß mit *einer* Spritze kein Erfolg zu erzielen war. Wir mußten häufiger spritzen. Heute können wir sagen: Wir hätten noch öfter spritzen sollen. Weiterhin war die richtige Dosis zu erproben. Wir haben offenbar gleich die richtige Menge getroffen. Irgendwelche Nebenerscheinungen sind niemals aufgetreten, die Ratten vertragen Trockenzellen vom Schaf ebenso gut wie Frischzellen vom Kaninchen.

Es war ferner zu überlegen, an welchem Tage des Versuchs wir mit dem Einspritzen von Milz und Thymus beginnen sollten. Da wir glaubten, es könne das Benzpyren vielleicht giftig auf die eingespritzten Zellen wirken, haben wir erst 4 Wochen nach der Impfung mit der Therapie begonnen. Das entsprach ja auch mehr den menschlichen Verhältnissen. Domagk hat in fast allen Versuchen bereits einen Tag nach der Impfung mit Tumor gespritzt. Nur im Ratten-Ascites-Versuch haben wir bereits vor Beginn der Therapie zwei Spritzen gegeben.

Wenn wir im 4. Versuch Bzp.-Ratten Frischzellen von einer Milz einspritzten, die durch einen Walker-Tumor aktiviert war, waren wir uns von vornherein klar, daß diese Milz nicht spezifisch auf den Bzp.-Tumor eingestellt war. Wir waren aber gezwungen, zunächst so vorzugehen, weil wir nicht genügend Walker-Tumor-Tiere züchten

konnten. Inzwischen ist dieser Mangel behoben und wir hoffen, bald über einen weiteren Versuch berichten zu können. In diesen Milz-Spritzen waren natürlich neben den Abwehr-Zellen und Abwehr-Stoffen zahllose Zellen und Gewebe enthalten, die mit einer Hemmung des Geschwulst-Wachstums nichts zu tun hatten. Histologisch zeigte sich dann auch, daß diese Injektionen im Gegensatz zu anderen sehr schwer und langsam resorbiert wurden.

Natürlich mußte zunächst jedes Organ — Milz und Thymus — getrennt eingespritzt werden, um seine Wirkung klar zu erkennen. Das konnte nicht zu einem 100%igen Erfolg führen, denn die Entstehung einer Geschwulst ist ein so komplizierter Vorgang, der nicht nur von *einer* Seite her betrachtet und behandelt werden kann. Wir wissen, daß das Wachstumshormon der Hypophyse eine ganz große Rolle spielt (Druckrey 1937), und daß für die Abwehr Hypophyse und Nebennieren-Rinde entscheidend wichtig sind (Selye 1950). Niehans (1954) berichtet, daß bei Krebs die Hypophyse in 75% der Fälle Überfunktion zeigt, was durch die Abderhaldensche Reaktion nachgewiesen wurde. Das entspricht den Beobachtungen Selyes. Er bremst deshalb ihre „Flut" durch Keimdrüsenzellen ab. Leriche und Boncourt (1951) haben deshalb gegen Krebs ein Gemisch aus Lymphknoten, Milz, Hypophysen-Hinterlappen, Thymus, Nebenniere u. a. eingespritzt und Niehans spritzt immer mehrere Organe: Keimdrüsen, Milz, Thymus u. a., je nach Art des Falles.

Noch eine andere Frage muß erörtert werden: Ist die Wirkung der Abwehrzellen spezifisch oder nicht? Ich glaube, man kann nicht immer einen scharfen Trennungsstrich zwischen den beiden Reaktionen ziehen. Eines aber ist sicher: Die Reaktion der Milz und des RES gegen Geschwülste ist spezifisch. Das ist bewiesen durch Bersch. Sie konnte zeigen, daß durch die Milz Mitosen im Tumor zerstört werden. Auch in anderen Geweben waren, doch wohl unter dem Einfluß des Tumors, Mitosen geschädigt. Aber die Abwehr der Milz richtet sich gerade gegen den Tumor, was durch Entfernung der Milz bewiesen werden konnte. Weiterhin haben Pollard und Bussel (1953, 1954) in 2 Arbeiten bewiesen, daß Zellen eines Methylcholanthren-Tumors in vitro nur durch Milz gehemmt wurden, die von Tieren mit einem Methylcholanthren-Tumor stammten. Normale Milz oder eine solche von einem Phenanthren-Benzpyren- oder Dibenzanthracen-Tumor-Tier hatte keinen „Tumor-destruktive effect". Die Milz mußte von einem Tier stammen, das 2—3 Wochen den Tumor hatte. Die Autoren haben zwar nicht histologisch untersucht. Es kann aber gar keinem Zweifel unterliegen, daß diese Milz aktiviert, wie ich es oben nannte, d. h. voller basophiler Abwehrzellen war. Sie haben das Gleiche gezeigt an gezüchteten Zellen eines Benzpyren- und eines Dibenzanthren-Tumors, die nur von Milz aus Tieren mit dem gleichen Tumor geschädigt wurden. Der „antineoplastic factor" der Milz ist „chemisch und genetisch spezifisch" (1954).

Micheel u. Emde (1947) haben Geschwulst-Wachstum unterdrückt, wenn sie Mäuse- und Pferde-Serum-Albumin spritzten. Wir haben, um die Wirkung dieses Antigens zu erkennen, Ratten mit dem gleichen Stoff zweimal wöchentlich 3 Wochen lang gespritzt. In der Milz war eine leichte Vermehrung basophiler Zellen festzustellen, so wie wir das beim Beginn eines Geschwulst-Wachstums beobachtet hatten. Rein morphologisch war kein Unterschied zu erkennen; die Milz wehrt offenbar jede Schädigung des Körpers in ähnlicher Weise ab. Die spezifische Reaktion der Milz gegen Bzp.-Tumor wird in den Versuchen von Micheel und Emde verstärkt durch eine spezifische Reaktion auf Pferde-Serum.

Nun gibt es eine Reihe von Untersuchungen, die auch von einer unspezifischen Wirkung auf Geschwülste sprechen. Micheel u. Emde (1947) haben Mäuse mit Benzpyren geimpft. Wenn diese Tiere eine Bißwunde auf dem Rücken hatten, die mehrere Wochen offen gehalten und mit Sagrotan behandelt wurde, dann blieben diese Tiere frei von Sarkom, während ein hoher Prozentsatz der Kontrolltiere einen Tumor bekam. Oder wenn Benzpyren-Mäuse zweimal in 4 Wochen mit konz. Schwefelsäure geätzt wurden, bekamen nur 33% einen Tumor gegen 85—90% von den Kontrolltieren. Hier wird offenbar die sicher vorhandene spezifische Milz-Reaktion (histologische Untersuchungen liegen nicht vor) durch eine nicht spezifische Reaktion verstärkt. Was im einzelnen im Bindegewebe bei diesen Reizen vor sich geht, ist nicht genau zu sagen, das Verhalten der Milz aber und des RES nach Benzpyren ist aus meinen Untersuchungen (1953) bekannt. Man geht wohl nicht fehl, wenn man annimmt, daß auch hier basophile Zellen gebildet werden. Auch Begemann (1953) berichtet, daß Tiere, die kurze Zeit vorher „einen interkurrenten Effekt durchgemacht" hatten, auf folgende Antigen-Gaben nur in geringem Maße morphologisch reagieren, obwohl „entsprechende Antikörper" gebildet werden.

Geschwülste üben eine viel stärkere Wirkung auf die Milz aus, als die Antigene in den Versuchen von Begemann. Wenn er Bakterien-Filtrate, Normal-Pferdeserum, Menschenglobulin, Extrakte aus Meerschweinchen-Herzen u. a. spritzte, reagierte nach den peripherischen Lymphknoten die Milz „grundsätzlich immer gleich", aber im „Intensitätsgrad" verschieden. In jedem Fall nahm im Milz-Punktat die Zahl der lymphatischen Reticulum-Zellen um das 8—30fache zu, die der Plasmoblasten bis auf das 14fache. In allen seinen Antigen-Versuchen reagierte zuerst der periphere Lymphknoten, später auch die Milz, besonders nach intraperitonaealen Gaben. Er hat also dieselben Veränderungen im lymphatischen Gewebe gesehen, wie ich bei Geschwülsten. Wenn er allerdings sagt, „die von ihm beobachteten Veränderungen waren immer gleich und unabhängig von der Art der ... verwendeten Antigene", also doch wohl unspezifisch, dann ist das chemisch sicher nicht erwiesen. Gerade die von ihm beschriebene Vermehrung der sogenannten Plasmoblasten, in denen man heute die Bildner von Antikörpern sieht, deutet auf spezifische Reaktionen hin.

Aus allen den dargelegten Gründen geht hervor, daß bei unseren Versuchen eine Unterdrückung der Geschwülste nicht erwartet werden durfte. Im besten Falle konnte eine Hemmung ihres Wachstums eintreten. Das Geschwulst-Wachstum hängt von sehr vielen Faktoren ab: örtlichen Reizen, Störung der endokrinen Drüsentätigkeit, Konstitution, Disposition, Alter, überstandenen Infektionen u. a. Eine Therapie muß alle diese

Faktoren berücksichtigen. Das konnten und wollten wir im vorliegenden Fall nicht. Uns galt es, die Rolle des RES bei der Abwehr einer Geschwulst zu klären, weil wir die Leistung dieses Systems als eine antiblastische erkannt hatten. Deshalb haben wir embryonale Trockenmilz und aktivierte Milz, getrockneten und frischen Thymus als wirksame Teile des RES Geschwulsttieren eingespritzt. Wir sehen unsere Versuche als Vorversuche an, denen weitere folgen werden.

Versuche

Alle weißen Ratten stammten aus der gleichen Zucht. Die Tiere eines Versuches entstammten wenigen Würfen und wogen 90—120 g. Alle waren schon lange vor Beginn des Versuches mit Standard-Futter und Wasser ernährt. Die Tiere des 1. bis 4. Versuches waren mit je 0,005 g Benzpyren, gelöst in ol. oliv., einmal subkutan geimpft worden.

1. Bzp.-Ratten erhielten fünfmal Thymus-Trockenzellen vom Schaf-Embryo (Siccazell nach Niehans von der Rhein-Chemie Heidelberg) in Ringerlösung intramuskulär injiziert.

2. Bzp.-Ratten erhielten fünfmal Milz-Trockenzellen vom Schaf-Embryo (Siccazell nach Niehans von der Rhein-Chemie Heidelberg) in Ringerlösung intramuskulär injiziert.

3. Bzp.-Ratten erhielten Milz-Frischzellen von Ratten, die 10—14 Tage vorher mit Walker-Tumor geimpft waren, zwölfmal intramuskulär injiziert.

4. Yoshida Ascites-Tumor-Ratten wurden zweimal intraperitonaeal und sechsmal intramuskulär geimpft. Es wurden Milz- und Thymus-Trockenzellen vom Schaf und Placenta-Trockenzellen in Ringerlösung (Siccazell nach Niehans von der Rhein-Chemie Heidelberg) verwendet.

5. Bzp.-Ratten erhielten Thymus-Frischzellen von Kaninchen, in Ringerlösung aufgeschwemmt, zehnmal intramuskulär injiziert. Die jungen Kaninchen hatten 4 Wochen gelebt.

1. Versuch mit Thymus-Trockenzellen
(Siccazell nach N i e h a n s)

48 weiße Ratten. Impfung mit Benzpyren 0,005 g in ol. oliv. am 18. 9. 53.
Thymus-Trockenzellen wurden gespritzt am: 19. 10., 28. 10, 27. 1., 23. 2., 16. 3.
1 Ampulle mit 100 mg Trockenzellen wurde in 5 ccm Ringerlösung aufgeschwemmt und auf 10 Tiere verteilt (Tab. 1).

Tabelle 1: Benzpyren-Ratten behandelt mit Thymus-Trockenzellen

	gestorben	Kontrolle	tumorfrei	Kontrolle	es leben	Kontrolle
nach 167 Tagen	46,0%	81,25%	10,5%	3,12%	54,0%	18,75%
	Ende der Spritzen					
„ 193 „	73,7%	90,3 %	4,2%	3,12%	26,5%	9,7 %
„ 223 „	93,8%	93,5 %	2,1%	3,12%	6,3%	6,5 %
„ 254 „	95,8%	96,85%	2,1%	3,12%	4,2%	3,1 %
„ 284 „	97,9%	96,85%	2,1%	3,12%	2,1%	3,1 %

Kontrolltiere waren nur mit Benzpyren geimpft.
Die Einspritzungen mit Thymus-Trockenzellen begannen erst 31 Tage nach der Impfung mit Benzpyren. Der Tumor ging bei allen Tieren, mit Ausnahme eines gespritzten und eines Kontrolltieres, an. Die Thymus-Injektionen konnten das Geschwulst-Wachstum also nicht unterdrücken. Es zeigt sich aber, daß, solange Thymus injiziert wurde, eine starke Hemmung des Geschwulstwachstums vorhanden war, denn nach 167 Tagen waren nur 46% der behandelten gegen 81,25% der Kontroll-Tiere gestorben, und es lebten 54% gegen 18,75%. Zwei Wochen nach der letzten Thymus-Injektion lebten 9,7% der Kontrollen und 26,5% der behandelten Tiere. Nach 223 Tagen war dieser Unterschied ausgeglichen. Die Thymus-Trockenzellen haben also vorübergehend eine deutliche Hemmung des Geschwulstwachstums bewirkt.

2. Versuch mit Milz-Trockenzellen
(Siccazell nach N i e h a n s)

45 weiße Ratten wurden am 18. 9. 53 mit 0,005 g Benzpyren in ol. oliv. subkutan geimpft. Getrocknete Milzzellen, in Ringerlösung aufgeschwemmt, wurden injiziert am: 19.10., 28.10., 27.1., 23.2., 16.3.

1 Ampulle Trockenzellen, in 5 ccm Ringerlösung aufgeschwemmt, wurde auf 10 Tiere verteilt. Jedes Tier erhielt je Spritze etwa 10 mg Substanz. Kontrolltiere waren nur mit Benzpyren geimpft (Tab. 2). Die Einspritzungen von Milz-Trockenzellen begannen erst 31 Tage nach der Benzpyren-Impfung.

Tabelle 2: Benzpyren-Ratten behandelt mit Milz-Trockenzellen

	gestorben	Kontrolle	tumorfrei	Kontrolle	es leben	Kontrolle
nach 167 Tagen	49,95%	81,25%	16,65%	3,12%	50,0 %	18,75%
		Ende der Spritzen				
„ 193 „	72,0 %	90,3 %	9,25%	3,12%	28,0 %	9,7 %
„ 223 „	83,25%	93,5 %	5,55%	3,12%	16,75%	6,5 %
„ 254 „	88,6 %	96,85%	5,55%	3,12%	11,4 %	3,1 %
„ 284 „	94,45%	96,85%	5,55%	3,12%	5,55%	3,1 %

Die Tumoren gingen bei allen Tieren, mit Ausnahme von drei, an. Nach 167 Tagen ist der Einfluß der Milz-Injektionen noch deutlich zu sehen. Es lebten 50% der behandelten gegenüber 18,75% der unbehandelten Tiere, und es waren 49,95% gegen 81,25% gestorben. Nachdem die Milz-Spritzen am 16. 3. aufgehört hatten, verringerte sich bereits der Unterschied: es lebten nach 193 Tagen 28% gegen 9,7%. Noch am 223. Tage und 254. Tage ist der Unterschied da, am 284. Tage ist er fast ausgeglichen.

Auch aus diesem Versuch geht hervor, daß Milz-Trockenzellen vorübergehend eine deutliche Hemmung des Geschwulst-Wachstums bewirken. Wahrscheinlich hätten wir bessere Erfolge erzielt, wenn wir früher mit der Behandlung begonnen und später mit ihr aufgehört hätten.

3. Versuch mit aktivierten Milz-Frischzellen

40 weiße Ratten wurden am 12. 8. 53 mit 0,005 g Benzpyren geimpft. Beginnend 16 Tage nach dieser Impfung erhielten die Tiere im Abstand von etwa 14 Tagen zerkleinerte Rattenmilz. Es wurden 0,5 ccm dieser mit Ringerlösung verdünnten Zellaufschwemmung den Tieren fern von der Benzpyren-Impfung subkutan injiziert. Die Milz stammte von Ratten gleicher Zucht, die etwa 10—14 Tage vorher mit Walker-Tumor geimpft waren und einen haselnußgroßen Tumor erkennen ließen. Die zerkleinerte Milz wurde nur eingespritzt, wenn sie voller basophiler Zellen aktiviert war, was histologisch kontrolliert wurde. 6 zerkleinerte Milzen wurden in 20 ccm Ringerlösung aufgeschwemmt, jedes Tier erhielt etwa 0,15 g Milz-Substanz. Injektionen am: 28.1., 26.2., 19.3., 5.4., 23.4., 5.5., 10.6., 22.6., 2.7., 17.7., 4.8., 13.8. Kontrolle 36 Tiere, die nur Benzpyren erhielten (Tab. 3). Es sind weniger behandelte Tiere an einer Geschwulst gestorben als Kontrolltiere. Am 5. 8., nach 205 Tagen, war bei 35% der behandelten Tiere kein Tumor zu tasten gegenüber

2,8% bei den Kontrolltieren. Unter den 41,5% lebenden der behandelten Tiere waren 35% ohne Geschwulst, von den 16,7% lebenden Kontrolltieren hatten aber nur 2,8% keine Geschwulst. Nach 253 Tagen lebten noch 32,5% der behandelten und nur 2,8% der Kontroll-Tiere. Es ist also eine starke Hemmung des Tumor-Wachstums zu beobachten.

Tabelle 3: Benzpyren-Ratten behandelt mit aktivierten Milz-Frischzellen

	gestorben	Kontrolle	tumorfrei	Kontrolle	es leben	Kontrolle
nach 108 Tagen	—	—	77,5%	52,7%	100,0 %	100,0%
„ 126 „	—	2,8%	62,5%	38,8%	100,0 %	97,2%
„ 139 „	7,5%	11,1%	47,5%	30,5%	92,5%	88,9 %
„ 169 „	35,0%	55,5%	35,0%	11,1%	65,0%	44,5%
„ 184 „	45,0%	72,2%	35,0%	5,6%	55,0%	27,8%
„ 205 „	58,5%	83,3%	35,0%	2,8%	41,5%	16,7 %
„ 220 „	65,0%	88,8%	5,0%	—	35,0%	11,2%
„ 231 „	65,0%	91,6%	—	—	35,0%	8,4%
„ 253 „	67,5%	97,2%	—	—	32,5%	2,8%

4. Versuch mit Thymus-, Milz- und Placenta-Trockenzellen gegen Yoshida-Ascites-Tumor

(Von meinen Schülerinnen Hettig und Weiß angestellt.) 19 Ratten erhielten am 15. 7. 54 je 0,2 ccm Ascites-Tumor intraperitoneal. Gewicht der Tiere 85—105 g. Die Tiere wurden am 9. und 14. 7. und dann am 2., 5., 7., 9., 12. und 15. Tage nach der Ascites-Impfung mit einem Gemisch von Milz-, Thymus- und Placenta-Trockenzellen, in Ringerlösung aufgeschwemmt, gespritzt. Der Inhalt der 3 Ampullen wurde mit 10 ccm Ringerlösung versetzt, jedes Tier erhielt jedesmal 0,5 ccm intramuskulär und damit 30 mg Substanz. 19 Kontroll-Ratten erhielten nur Ascites. Das Gewicht nahm 10 bis 25 g zu. Das Gewicht der Kontrolltiere betrug am Tage des Todes 10—25 g mehr, nur ein Tier wog nach 14 Tagen 85 g mehr.

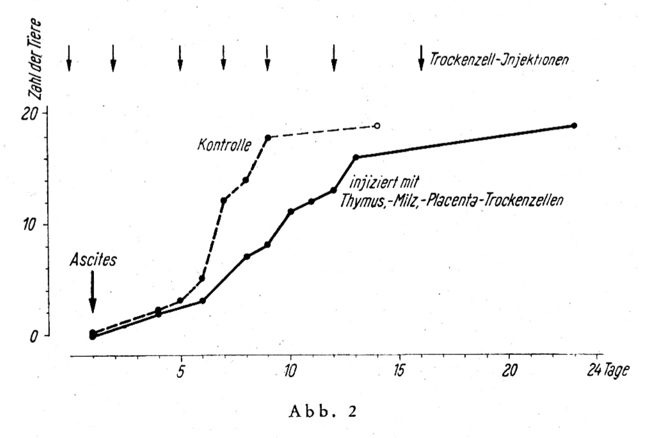


Abb. 2

Aus der Abb. 2 geht hervor, daß am 9. Tage nach der Tumorimpfung 18 Kontrolltiere von 19 gestorben waren. Von den gespritzten Tieren lebten an diesem Tage noch 11, nur 8 waren gestorben. Nur ein Kontrolltier lebte bis zum 14. Tag. Am 13. Tage lebten noch 3 der gespritzten Tiere, eines lebte bis zum 24. Tag. Aus der Abb. 3 geht hervor, daß das Milzgewicht nach einem Anstieg von 4 Tagen bis zum 8. Tag unter die Norm abfällt, während der Thymus sofort ganz rasch im Gewicht absinkt bis fast zum Verschwinden. Beide Organe erholen sich aber wieder, die Milz recht stark, der Thymus nur vorübergehend. Trotzdem starben die Tiere am Tumor. Auch in diesem Versuch ist eine deutliche Hemmung des Geschwulstwachstums und Verlängerung des Lebens zu erkennen. Dies Ergebnis wiegt um so mehr, als der Ascites-Tumor außerordentlich rasch wächst.

5. Versuch mit Thymus-Frischzellen

45 Tiere wurden am 16. 3. 54 mit 0,005 g Benzpyren subkutan geimpft. Der Thymus wurde 4 Wochen alten Kaninchen entnommen. 6 Organe wurden zerkleinert und in 30 ccm Ringerlösung aufgeschwemmt. Jedes Tier erhielt etwa 0,34 g

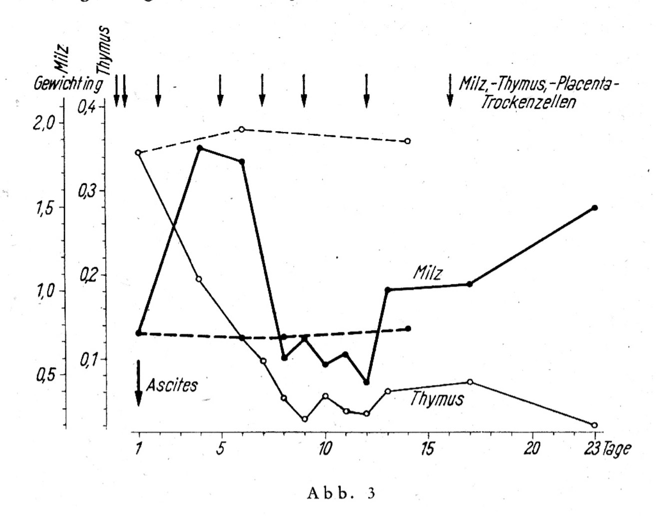


Abb. 3

Thymus-Substanz subkutan fern von der Benzpyren-Impfung. Mit Thymus-Zellen wurde geimpft am: 13. 4., 27. 4., 12. 5., 2. 6., 14. 6., 30. 6., 14. 7., 29. 7., 4. 8., 13. 8.

Die erste Spritze wurde wiederum 4 Wochen nach der Benzpyren-Impfung gegeben. Am 2. 6., 14. 6. und am 3. 8. benützten wir statt Kaninchen-Thymus embryonalen Schafs-Thymus, weil wir nicht genügend Kaninchen zur Verfügung hatten. Wir töteten oder untersuchten histologisch nur die Tiere, deren Tod bevorstand. Als Kontrolle dienten Tiere, die nur Benzpyren erhielten (Tab. 4).

Tabelle 4: Benzpyren-Ratten behandelt mit Thymus-Frischzellen

	gestorben	Kontrolle	tumorfrei	Kontrolle	es leben	Kontrolle
nach 126 Tagen	—	2,8%	91,1 %	38,8%	100,0%	97,2%
„ 139 „	—	11,1%	91,1 %	30,5%	100,0%	88,9%
„ 169 „	6,6%	55,5%	84,44%	11,1%	93,3%	44,5%
„ 184 „	11,1%	72,2%	84,4 %	5,6%	88,8%	27,8%
„ 220 „	11,1%	88,8%	84,4 %	—	88,8%	11,2%

Aus der Tabelle geht hervor, daß nach 126 Tagen bei 91,1% kein Tumor zu tasten war, bei den Kontrolltieren nur bei 52,7%. Nach 139 Tagen war bei den Thymus-Tieren kein neuer Tumor angegangen, es waren wiederum 91,1% der Tiere frei von Geschwulst. Bei den Kontrollen waren inzwischen 11,1% gestorben und nur 30,5% ohne Tumor. Nach 169 Tagen waren 6,6% behandelte Tiere gestorben und 84,4% frei von Tumor. Hier ist eine außerordentlich starke Wirkung von Thymus-Frischzellen zu sehen.

Nach 220 Tagen waren 84,4% der behandelten Tiere frei von Tumor, während alle Kontroll-Tiere eine Geschwulst trugen. Es lebten noch 88,8% gegen 11,2%. In diesem Versuch ist die Hemmung des Tumor-Wachstums und die Verlängerung des Lebens besonders deutlich.

Diskussion

In allen Versuchen zeigte sich eine deutliche Hemmung des Tumorwachstums, beim Benzpyren-Tumor sowohl wie beim Ascites-Tumor. Wir haben von vornherein (S. 378) darauf hingewiesen, daß im besten Falle eine Hemmung zu erwarten war, denn wir haben aus der großen Zahl der das Geschwulst-Wachstum hemmenden

Faktoren nur einen herausgesucht: das RES. Das endokrine System blieb ganz unberücksichtigt. Wir haben außerdem mit der Behandlung der Tiere erst 4 Wochen nach der Impfung mit Benzpyren begonnen. Der Tumor konnte also ungestört angehen. Es ist mit Sicherheit anzunehmen, vor allem bei einem Vergleich mit den Tieren von Domagk und Mitarbeitern, die einen Tag nach der Tumor-Impfung mit der Einspritzung begannen, daß wir sehr viel bessere Erfolge gehabt hätten bei einem früheren Beginn der Behandlung.

Bei der Impfung mit Thymus- und Milz-Trockenzellen zeigte sich eine Hemmung des Tumor-Wachstums, solange gespritzt wurde (die letzte Spritze wurde am 156. Tage gegeben). Nach Beendigung der Spritzen ließ der Unterschied gegenüber den Kontrolltieren stark nach. Bei den Thymus-gespritzten Tieren sehen wir fast das gleiche Verhalten.

Der Versuch mit Thymus-Frischzellen ist noch nicht beendet. Es läßt sich aber jetzt schon erkennen, daß das Ergebnis ein viel besseres ist. Vergleichen wir den Stand der mit Thymus-Trockenzellen und mit Thymus-Frischzellen behandelten Tiere am 169. Tag nach der Bzp.-Impfung. An diesem Tage lebten 54% der Tiere gegen 93,3%, und bei 10,5% gegen 84,4% war kein Tumor zu tasten. Das spricht ganz außerordentlich stark zugunsten der Frischzellen. Wir wissen durch Kuhn u. Knüchel (1954), daß durch Trocknen und Wiederauflösen von Organzellen „Änderungen der Fermentaktivität" hervorgerufen werden. Es bleiben, wenn nicht alle, so doch „bestimmte Wirkstoffe" erhalten, aber Kerne und Mitochondrien verlieren fast ganz die Fähigkeit, O_2 zu verbrauchen. Trotzdem sind die Verfasser auf Grund ausgedehnter Erfahrung zu dem Ergebnis gekommen, daß die „therapeutische Wirkung getrockneter foetaler Zellen sich ... nicht von denjenigen frischer Zellen unterscheidet". Die „therapeutisch maßgeblichen Komponenten" bleiben erhalten. Wenn meine Ergebnisse dem widersprechen, so muß ich allerdings darauf hinweisen, daß die Trockenzellen von einem Schafs-Foetus stammten, die Thymus-Frischzellen aber von einem 4 Wochen alten Kaninchen. Ich habe mit voller Absicht nicht foetalen Thymus verwendet, weil ich der Ansicht bin, daß ein bereits in Abwehr geübter Thymus wirksamer sein muß.

Da sich „foetale tierische Organe in ihrer Antigenstruktur von denjenigen der gleichen erwachsenen Organe unterscheiden" (Kuhn u. Knüchel), könnte der Unterschied darauf beruhen. Wir haben das Thymus-Gewicht der Tiere festgestellt, die mit Thymus-Trockenzellen geimpft waren und das der Kontrolltiere. Merkwürdigerweise lag im allgemeinen das Gewicht bei den Kontrolltieren höher. Auch nach Durchsicht der histologischen Präparate kann man nicht sagen, daß der Thymus bei den behandelten Tieren in seiner typischen Form etwa länger erhalten bleibt. Die Thymus-Trockenzellen wirken also offenbar nicht auf den Thymus, jedenfalls nicht histologisch sichtbar, sondern auf den Gesamtorganismus.

Etwas anders liegen die Dinge bei den mit Milz behandelten Tieren. Bei den mit Trockenzellen behandelten Tieren liegt nach langer Behandlungs-Dauer, etwa vom 150. Tage an, das Milzgewicht deutlich über dem der Kontrolltiere. Die Milzspritzen regen hier die Milztätigkeit an, was durch histologische Untersuchungen auch bestätigt wurde. Bei einem Vergleich der mit Trockenzellen geimpften Tiere mit denen, die aktivierte Milz bekamen, muß man bedenken, daß es sich im letzteren Falle um erwachsene und dazu noch geschädigte Tiere handelte. Denn neben der ungeheuren Zahl von Abwehrzellen enthielt die Milz doch auch die Toxine des Tumors, die die Milz zur Abwehr anregten. Trotzdem fällt der Vergleich deutlich zugunsten der mit Frischzellen gespritzten Tiere aus. Nach 166 Tagen waren 35% von ihnen tumorfrei gegen 11,1% der unbehandelten Tiere und es lebten 65,0% gegen 44,5%.

Bei den Ascites-Tieren, die Milz-, Thymus- und Placenta-Zellen gespritzt bekamen, lag das Milzgewicht, abgesehen von einer kurzen Erschöpfung zwischen dem 6. und 11. Tage, erheblich über dem Milzgewicht der Kontroll-Tiere. Das Thymus-Gewicht dagegen sank am ersten Tage schon ganz erheblich ab und blieb immer tief unter dem Normalgewicht. Der Thymus erweist sich damit, was aus anderen Untersuchungen ebenso bekannt ist, als ein außerordentlich empfindliches Organ. Das Milzgewicht schwankt bei Ratten außerordentlich stark — man sollte es, ebenso wie Länge und Breite dieses Organs, nicht allzu hoch bewerten. Entscheidend kann nur das histologische Bild sein, was leider bisher nur selten beschrieben wurde.

Das Gewicht der Tumoren sagt uns nichts Entscheidendes. Es sind, bei behandelten wie bei Kontrolltieren, immer starke Schwankungen vorhanden. Im allgemeinen liegt das Gewicht der Kontrolltiere etwas höher und die Spitzenwerte werden nur von ihnen erreicht. So muß man annehmen, da ja die behandelten Tiere in größerer Zahl tumorfrei sind und länger leben, daß durch die Behandlung weniger die Geschwulst als solche geschädigt, als vielmehr die Widerstandskraft des Organismus gestärkt wird: Plasma- und Mastzellen, Lymphocyten und atypische Mitosen finden sich auf beiden Seiten — sie zahlenmäßig zu erfassen und zu vergleichen, ist unmöglich.

Das Ergebnis, daß bei allen Versuchen eine Hemmung des Tumor-Wachstums und eine Verlängerung des Lebens erzielt wurde, in zwei Versuchen sogar eine sehr starke Hemmung, steht fest. Wir haben aus diesen ersten Versuchen gelernt, welche Fehler wir gemacht haben. Wir hoffen, in weiteren Arbeiten bessere Ergebnisse zu erhalten.

Wir müssen diese Ergebnisse vor allen Dingen denen aus dem Laboratorium von Domagk gegenüberstellen. Domagk hat schon seit vielen Jahren immer wieder darauf hingewiesen, daß es auch auf die „Mobilisierung der Abwehrkräfte" entscheidend ankommt. Bei aller Anerkennung von Einzelerfolgen glaubt er aber nicht, daß mit unspezifischen Abwehrmitteln Erfolge zu erzielen sind.

Da der Beweis erbracht ist, daß sich im Blut und in Organen von Tieren, die gegen Tumor-Gewebe immunisiert sind, Faktoren finden, die Geschwulst-Wachstum hemmen, haben Domagk schon früher und neuerdings Domagk und Hackmann (1953) Walker-Tumor-Ratten mit einem Leberextrakt geimpft, der von spezifisch vorbehandelten, immunisierten Tieren stammte. Hackmann hat unter der Bezeichnung H 4989 einen solchen Extrakt hergestellt auf Grund früherer Beobach-

tungen Domagks, nach denen sich Milz, Leber und Lunge als besonders wirksam erwiesen. Dieser Extrakt wirkt nicht toxisch auf die Geschwulst, sondern regt die Abwehr des Gesamtorganismus an. Es wurden 14 Walker-Tumor-Ratten siebenmal, beginnend am ersten Tage nach der Geschwulstübertragung intraperitoneal mit 1 ccm H 4989 gespritzt. Es starb kein Tier, 9 Tiere blieben frei von Tumor. Von den Kontrollen starb ein Tier und nur eines blieb Tumor-frei. Das ist ein sehr günstiges Ergebnis: 63,5%. Meine mit Thymus-Frischzellen behandelten Ratten zeigen mit 84,4% ein noch besseres Ergebnis, obwohl ich mit der Behandlung erst 4 Wochen nach der Bzp.-Impfung begonnen habe, nicht am 1. Tag, wie Domagk und Hackmann, und nicht intraperitoneal gespritzt habe.

Auch mit Chemotherapeuticis sind beachtliche Erfolge erzielt worden, z. B. mit Urethan und Chinonderivaten (Domagk, Petersen u. Gauß 1954). Besonders der Yoshida-Ascites-Tumor — Ratten intramuskulär eingespritzt — ließ sich mit 2,5 Bisäthyleniminobenzochinon ganz unterdrücken. Walnußgroße Yoshida-Tumoren bildeten sich zurück, selbst wenn die Behandlung erst in diesem Stadium begann. Das sind schon sehr große Erfolge. Wir möchten trotz des Erfolges einer biologischen Therapie mehr das Wort geben als einer chemischen. Die Gefahr einer Vergiftung oder einer Leberschädigung und auch einer Resistenz der Geschwulstzellen gegen die Stoffe besteht fraglos. Unsere Versuche sind ein Anfang. Daß hier ein richtiger Weg beschritten wurde, geht klar aus ihnen hervor. Der Erfolg wird ein größerer sein, wenn wir Zellen nicht nur eines, sondern verschiedener Organe zuführen. Jedenfalls möchte ich mit allem Nachdruck feststellen, daß ich in Trocken- und Frisch-Zellen von Organen des RES ein wichtiges Mittel gegen Geschwulstwachstum sehe. Die Behandlung mit ihnen ist physiologisch, was den immer wiederholten Forderungen Domagks entspricht. Sie schädigt auch in keinem Falle die Abwehrkräfte des Organismus, sondern fördert sie offensichtlich und schließlich erfolgt ihre Wirkung auf viel breiterer Front als bei chemischen Mitteln.

Zusammenfassung

Mit Benzpyren (0,005 g) einmal geimpfte Ratten wurden mit Thymus- und Milz-Trockenzellen vom Schaf nach Niehans und mit Thymus-Frischzellen vom Kaninchen gespritzt. Weitere Benzpyren-Ratten wurden mit Milz-Frischzellen von Ratten gespritzt, die 2 bis 3 Wochen vorher mit Walker-Tumor geimpft waren. Diese Milzen waren voller Abwehr-Zellen (Lymphocyten jeder Größe und Plasmazellen). Schließlich erhielten mit 0,2 ccm Ascites-Tumor intraperitoneal geimpfte Ratten mehrmals Milz-, Thymus- und Placenta-Trockenzellen nach Niehans. In allen Fällen wurde eine Hemmung des Tumor-Wachstums und eine Verlängerung des Lebens festgestellt.

Literatur

Bauer, K. H.: Das Krebsproblem, Springer 1949
Begemann, H.: Klinische u. exper. Beobachtungen am immunisierten Lymphknoten. Freiburg, H. F. Schulz, 1953
Bersch, G.: Z. f. Krebsforsch., 59. 1953. S. 44 u. 242
Cramer and Simpson: Cancer Research., *IV.* 1944
Diller and Watson: Growth Vol. XIII. 1949.
Domagk und Hackmann: Z. f. Krebsforschung. 59, 1953
Domagk, Petersen u. Gauß: Z. f. Krebsforschg. 59, 1954
Druckrey: Z. f. Krebsforschg. 47, 1937. Münch. med. Wschr. 1939
Fagraeus: The Journ. of Immunology Baltimore 58, 1948
Heilbrun and Wilson: Proc. Soc. exper. Biol. Med. *L XX* 1949
Hoepke, H.: Z. f. Krebsforschg. 58, 1952. — Verh. d. Anat. Gesellsch. 1953. — Verh. d. Dtsch. Ges. f. Pathologie 1953. — Strahlentherapie 1954. — Die Medizinische 1954
Holmgren and Wohlfahrt: Cancer Res. Vol. 7, 1947
König, W.: Doktor-Dissertation Heidelberg, 1954
Kuhn u. Knüchel: in Niehans 1954, s. dort
Leriche et Boncourt: Med. Klinik, Jg. 22, 1951
Meyer-Arendt: Virchows Arch. 321, 1952
Micheel u. Emde: Z. f. physiol. Chemie, 275, 1942 und 282, 1947
Niehans, P.: Die Zellulartherapie. Urban u. Schwarzenberg 1954
Pollard and Bussel: Proc. Soc. exp. Biol. and Med. 83, 1953, 86, 1954
Seeger: Folia haematolog. 72, 1954
Selye: The Amer. Journ. of Pathology XXVI, 1950. Münch. med. Wschr. Jhg. 1953
Watson, Diller and Ludwick: Science Vol. 106, 1947
White and Dougherty: Endocrinology, 36, 1945

Anschrift der Verfasser:
Heidelberg, Anatom. Institut der Universität

Diskussionsbemerkung zum Thema Zellulartherapie

Von Prof. Dr. DAHMEN, Heidelberg

Seit dem Kriegsende herrscht bei uns auch das Maltafieber, das mit Schafherden aus dem Süden Frankreichs eingeschleppt wurde. Die häufige therapeutische Berührung zwischen Tier und Mensch ist nicht erst durch die Zellulartherapie erfolgt, sondern seit Emil v. Behring in weit häufigerem Maße durch die Serumtherapie.

Die Behauptung, daß sich aus den Organen eines Fetus oder eines Jungtieres nur keimarme, aber keine keimfreien Präparate gewinnen lassen, da das Fleisch und die Organe immer Bakterien enthalten, entspricht nicht den Erfahrungen, die bei der bakteriologischen Fleischbeschau gewonnen wurden.

Der bedeutendste Experte auf dem Gebiet der bakteriologischen Fleischbeschau, Prof. Dr. Standfuß (Gießen) schreibt auf S. 126 seines Buches „Bakteriologische Fleischbeschau": „... so wird man einem etwa ermittelten Keimgehalt Bedeutung beimessen müssen, da ja das Fleisch gesunder Schlachttiere keimfrei ist." Nach Wundram und Schöbert „Tierärztliche Lebensmittelüberwachung" S. 38 soll die Reifung des Fleisches *ohne Mitwirkung von Bakterien* vor sich gehen.

Bei Bakteriengehalt steigt der p_H-Wert. Sofern ein p_H-Wert von 6,4 erreicht ist, muß eine bakteriologische Fleischuntersuchung vorgenommen werden, da dann der Umschlag zur alkalischen Reaktion zu befürchten steht, was gleichbedeutend mit Zersetzung ist.

Sicherungen bei dem Herstellungsverfahren der Frisch- und Trockenzellen müssen bezwecken, daß 1. keine Tiere mit Infektionskrankheiten zur Verwendung kommen, 2. daß auf dem Wege der Herstellung vom Tier bis zur geschlossenen Ampulle keine Keime in das Tiermaterial hineingelangen können. Bei der strengsten Beachtung dieser sterilen Kautelen können keimfreie Präparate erhalten werden.

Anschrift des Verfassers:
Heidelberg, Häusserstr. 39